

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THESE

N° **589**

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention Médecine)

PAR

Mircéa STÉFANESCO

Né le 4 février 1913 à Bucarest (Roumanie)

LES CAUSES DE LA MORT
dans le
COMA DIABÉTIQUE

Président : M. F. RATHERY, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1938

11/27

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Mircéa STÉFANESCO

Né le 4 février 1913 à Bucarest (Roumanie)

LES CAUSES DE LA MORT

dans le

COMA DIABÉTIQUE

Président : M. F. RATHERY, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1938

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie.....	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive.....	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY
	LOEPER.
	CARNOT;
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E) .. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin), Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLJARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENEAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LARVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgic.
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE. Clinique médicale.
AUBERTIN..... Clinique médicale.
BRULE Clinique médicale.
CHABROL Clinique médicale.
DONZELOT Clinique médicale.
DU VOIR Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.
PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.

MM.
SEZARY Clinique médicale.
BASSET Clinique chirurgicale.
BROCC Clinique chirurgicale.
CADENAT Clinique chirurgicale.
GATELLIER Clinique chirurgicale.
MOURE Clinique chirurgicale.
QUENU..... Clinique chirurgicale.
VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
ECALLE..... Clinique obstétricale.
METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
RUPPE..... Stomatologie.
WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Qui par une vie toute de labeur m'ont
permis de mener à leur fin des études
dont ce travail constitue le couronne-
ment.

Qu'ils trouvent ici l'expression de
mon profond amour filial.

A MON FRÈRE JEAN

Que j'aime tant.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur F. RATHERY

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE LA PITIÉ

A qui nous devons le meilleur de notre formation médicale.

Sa bienveillance et sa sollicitude nous ont profondément touché depuis le jour où nous avons eu l'honneur et le privilège de travailler dans son service.

En reconnaissance de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur P. FROMENT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDECIN ASSISTANT DE LA PITIÉ

A Monsieur le Docteur FERROIR

A Monsieur le Docteur BACHMANN

CHEFS DE CLINIQUE A LA FACULTÉ

Hommage de reconnaissance.

A Monsieur le Docteur St. POPESCO

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE BUCAREST

MÉDECIN DE L'HOPITAL DE GALATI

Qui nous aida de ses conseils.
Vifs remerciements.

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

La découverte de l'insuline par Banting et Best en 1922 a, non seulement permis une amélioration considérable du traitement des diabétiques, en général, et du coma diabétique en particulier, mais a permis également de pousser plus avant nos connaissances pathogéniques sur le coma diabétique, et de dissocier les différents phénomènes qui constituaient cet état justement redouté par les médecins et inexorablement fatal pour le malade qui en était la victime.

Nous ne voulons pas dire que les anciens cliniciens, ceux de la période que nous appellerons pré-insulinique, n'avaient pas conscience qu'il fallait analyser ce tout, que formait le *coma diabétique*, bien au contraire ils s'y employèrent et réussirent quelquefois à le faire, comme la suite de ce travail le montrera. Mais, ce n'est qu'après la découverte de l'insuline que celle-ci permettant la dissociation des phénomènes tenant du trouble du métabolisme glucidique et des phénomènes tenant des différentes atteintes des organes, on réussit à analyser la somme des manifestations que,

malgré cette arme merveilleuse que constitue l'insuline, le médecin ne peut pas toujours vaincre.

Nous nous proposons de faire dans ce travail le point des connaissances acquises à ce jour concernant les *causes de la mort dans le coma diabétique*, et nous finirons sur quelques observations de malades illustrant les différents chapitres de ce travail.

Nous remercions notre maître, le Professeur F. Rathery, qui nous a inspiré ce travail et nous a permis de le mener à sa fin par ses conseils de clinicien averti et ses leçons de maître clairvoyant. Nous avons trouvé, au cours des deux ans passés dans son service, un accueil des plus cordiaux et un enseignement quotidien toujours remarquable, précis et étendu.

Nous remercions également tous ceux qui nous ont rendu le séjour à la clinique thérapeutique de la Pitié agréable et amical.

DIVISION DU TRAVAIL

Etudes statistiques.

Mort par suite de facteurs ayant déclanché le coma,
mortels en eux-mêmes.

Mort à la suite de traitement défectueux ou inactif :

A. Traitement tardif ou avec des doses
insuffisantes d'insuline.

B. Insulino-résistance.

Mort à la suite de complications :

1. Complications infectieuses.
2. Complications cardio-vasculaires.
3. Complications rénales.

Observations.

Conclusions.

Bibliographie.

TABLEAU I
CAUSES DE LA MORT DES DIABÉTIQUES AVANT ET APRÈS L'INSULINE

	Cas mortels	Coma diabétique %	Pneumonie gangrène pulmonaire %	Maladies cardio-vasculaires et rénales %	Apoplexie et Ramolliss. cérébraux %	Tuberculose pulmonaire %	Gangrène et septicémie %	Autres causes %
Frerichs, 1884	250	60, 0	2, 8	3, 2	4, 8	13, 6	4, 0	11, 6
v. Noorden, 1913	291	58, 0	3, 4	7, 2	6, 5	5, 1	2, 4	17, 4
Joslin, 1894-1922	887	51, 0	12, 0		17, 0	7, 0	4, 0	9, 0
H. Strauss, 1925-1928	29	20, 5	11, 7	—	38, 2	5, 8	—	8, 8
Lowenberg et Noah, 1928	74	31, 1	13, 5	22, 9	10, 8	8, 1	9, 5	4, 1
Bertram, 1932	138	29, 0	13, 8	13, 0	7, 3	9, 4	17, 4	10, 1
Flynn, 1922-1933	86	5	—		49	7	28	11

ÉTUDES STATISTIQUES

Nous commençons notre étude par quelques données statistiques générales concernant la mortalité du diabète sucré, tant à la période pré-insulinique qu'à la période post-insulinique. Dans le tableau ci-contre, nous donnons les chiffres de différents auteurs avant et après la découverte de l'insuline (voir tableau I).

Ces chiffres montrent clairement qu'il y a un notable changement dans la façon de finir des diabétiques depuis la découverte de l'insuline. Dans les statistiques anciennes de Joslin (1894-1922), de Frerichs (1884), de Von Noorden (1913), on trouve de 51 % à 60 % de diabétiques morts dans le coma, tandis que les diabétiques morts dans le coma à la période post-insulinique ne représentent que de 20 à 30 % suivant Lowenberg et Noah (1928), H. Strauss (1925-1928), Bertram (1932).

Des statistiques semblables ont été données par un certain nombre d'autres auteurs. Ainsi Fissel et Hajek (1926) donnent pour 113 diabétiques une mortalité totale de 22 (19,5 %) dont 12 (10,6 %) morts dans le coma, en 1920-1921. Par contre, en 1923-1924, sur

TABLEAU II

MORTALITÉ DU COMA

auteurs	Cas de coma	Décès	%
Petren, 1927,	72	4	5, 6
Joslin, 1931	170	23	13, 5
Fischer, 1926	27	4	14, 8
Reinwein und Markert, 1931	20	3	15, 0
John, 1928	48	9	18, 65
Von Bonsdorff, 1930	65	14	21, 5
Violin, 1926	42	10	23, 8
Wagner, 1925	16	4	25, 0
Umber, 1927	100	26	26, 0
David, 1927	54	15	27, 8
Bock, 1923	7	2	28, 6
Labbé et Souheil, 1930	69	20	29, 0
Chabanier et Lebert, 1927	28	9	32, 1
Blum et Schwab, 1923	6	2	33, 3
Klemperer, 1926	21	8	38, 1
Hagedorn et Holten, 1926	12	5	41, 7
Thomsen, 1926	21	9	42, 4
Richter, 1926	25	11	44, 0
Strauss, 1927	113	54	47, 8
Campbell, 1922	14	7	50, 0
Lorant, 1926	21	11	52, 8
Allen Sherill, 1922	9	5	55, 5
Bershausen et Wullenweber, 1931	48	28	58, 0
Samsun et Blatherwick, 1923	5	3	60, 0
Falta, 1935	88	55	62, 5
Clinique médicale de Bâle, 1927	14	10	71, 4
Weiss, 1928	23	17	73, 9

163 diabétiques, ils ont eu 20 (12,3 %) morts dont un seul dans le coma.

D'après Labé et Souheil (1930) le pourcentage des comas mortels est descendu de 60 % avant l'insuline à 20 % après l'emploi de l'insuline. Lyon et Lyon (1930) sur 150 diabétiques morts ont vu 39,3 % mourir de coma, 26,7 % d'insuffisance cardiovasculaire et 8,7 % de tumeurs malignes.

Quant aux chiffres se rapportant à la mortalité du coma diabétique proprement dit, ils sont encore plus divergents entre les deux périodes pré et post insuliniques. Avant l'emploi de l'insuline, un diabétique tombé dans le coma était considéré comme perdu et on ne compte que quelques cas de guérisons épars dans la littérature, cas, d'ailleurs, considérés comme douteux par Hetenyi.

Après l'insuline, les chiffres des différents auteurs sont très divergents. Voir tableau n° II.

En effet on voit les chiffres varier entre 5,6 % (Petren, 1927) et 73,9 % (Weiss, 1928). Cela tient probablement à la façon différente dont les divers auteurs définissent et comprennent le coma diabétique.

Quant aux causes mêmes de la mort dans le coma diabétique, les statistiques sont beaucoup moins complètes. La statistique de Marble, Root et White (1935) donnent pour 61 cas mortels les chiffres suivants :

Coma non compliqué	16 cas
Maladie cardiovasculaire	9 cas
Septicémie	9 cas
Hémorragie cérébrale	2 cas
Gangrène	2 cas
Infections aiguës	} 15 cas
Pneumonie	
Pancréatite aiguë	
Autres causes	6 cas
Coma hypoglycémique	1 cas

Les mêmes auteurs donnent l'étiologie de 55 cas mortels de coma diabétique. Ils incriminent dans 23 cas le traitement défectueux ; dans 11 cas, des infections diverses ; dans 12 cas, la méconnaissance du diabète et dans 9 cas, il ne trouvent pas une étiologie précise mais pensent qu'il s'agit là encore d'un traitement mal conduit ou de fautes diététiques.

Bertram (1932) donne une statistique portant sur 174 cas dans laquelle il étudie également les différents facteurs déclenchant le coma. Dans 50 cas, il n'a pu trouver de causes particulières. Dans 44 cas, la cause était une infection avec fièvre. Dans 16 cas, infection sans fièvre. Dans 12 cas, une affection cardiovasculaire. Dans 10 cas, une affection gastro-intestinale. Dans 8 cas, fautes diététiques. Dans 31 cas, suppression brusque de l'insuline et, enfin, dans 13 cas, il s'agissait d'affections diverses, telles que, ictère catarrhal, atrophie jaune aiguë du foie, convulsions, etc..

MORT PAR SUITE DE FACTEURS AYANT DÉCLANCHÉ LE COMA

Tous les auteurs qui se sont occupés de la mortalité du coma diabétique signalent les cas dans lesquels le coma ne constitue qu'une façon particulière de réagir des diabétiques à une affection quelconque, fatale en elle-même. L'organisme diabétique, fragile, offre une résistance très atténuée aux affections aiguës et un terrain favorable au développement rapide des affections de toutes sortes. Ces affections qui détermineraient sur un organisme normal un ensemble de phénomènes cliniques différents suivant les organes déterminent souvent chez le diabétique, le coma. Ce coma provoquera à son tour l'inhibition des moyens de défense de l'organisme contre l'envahissement microbien et toutes les affections aiguës prendront un caractère suraigu, foudroyant, septicémique, contre lequel tout traitement sera impossible, bien que l'acidose puisse quelquefois être vaincue par l'insuline. Nous disons seulement quelquefois, parce que bien souvent le coma devient réfractaire à l'insuline au

cours de ces états septicémiques ainsi que nous le verrons au cours des chapitres suivants.

Les différentes affections signalées comme ayant déterminé un coma diabétique mortel, sont : l'angine la pneumonie, la mastoïdite aiguë, la broncho-pneumonie ; les différentes septicémies à staphylocoques ou à streptocoques, la pyélo-néphrite, la cystite, la gangrène gazeuse, etc...

Une mention particulière doit être faite pour la tuberculose pulmonaire, certaines poussées évolutives aiguës de tuberculose chez les diabétiques, peuvent déterminer le coma et c'est là une des façons de mourir des diabétiques tuberculeux (Rathery et Julien Marie, H.-W. Root).

D'autres affections, non infectieuses, celles-là, peuvent déclencher le coma. Bertram, 1932, signale l'atrophie jaune aiguë, l'ictère catarrhal les vomissements incoercibles, l'hémorragie gastrique et la myocardite. H. Lande, 1933, signale la thrombose coronaire et une tumeur splénique aiguë.

MORT A LA SUITE DE TRAITEMENT DÉFECTUEUX OU INACTIF

Les malades succombant à la suite de traitement défectueux ou inactif doivent être divisés en deux groupes.

Dans un premier groupe nous rangerons les malades qui sont traités soit tardivement, soit avec des doses insuffisantes d'insuline.

Dans le deuxième groupe nous rangerons les malades qui malgré un traitement intense et précoce ne voient se produire absolument aucune modifications de leur état. L'acidose ne peut être vaincue, l'hyperglycémie reste élevée, la R.A. reste basse, le Ph. également. Tout se passe en somme exactement comme si le malade ne recevait pas d'insuline et on rejoint là le tableau clinique du coma acidotique tel qu'on le voyait avant la découverte de l'insuline.

A. — TRAITEMENT TARDIF OU AVEC DES DOSES INSUFFISANTES D'INSULINE

Les malades traités tardivement le sont soit parce que le diabétique méconnu présente comme première

manifestation le coma diabétique avec une symptomatologie qui peut faire errer le diagnostic, soit encore et plus souvent, par suite de l'incurie des malades, qui tout en connaissant leur diabète, ne s'inquiètent pas en présence de manifestations pourtant graves.

Umber et Goldscheider considèrent qu'un traitement insulinién, pour être efficace, doit être entrepris avant la sixième heure de coma. Cette limite n'a pourtant rien d'absolu et les données de ces auteurs ne peuvent être érigées en règle certaine. Bertram donne l'exemple d'une femme de 61 ans qui pût être sauvée de son coma quoique le traitement fut intervenu 12 heures après le début de l'état comateux.

Les cas traités avec des doses insuffisantes d'insuline deviennent de plus en plus rares, maintenant que la posologie et les indications de l'insuline sont bien établies et suffisamment connues.

Qu'arrive-t-il dans ces cas tardivement traités, mais traités tout de même dans lesquels l'insuline produit son action puisque la glycémie baisse, la R.A. s'élève, ainsi que le Ph. mais dans lesquels l'issue fatale ne peut être évitée ?

Il semble que l'intervention tardive de la thérapeutique ait laissé le temps de s'installer des lésions irrémédiables. L'insuline produit bien son action, elle réduit le trouble métabolique mais ne peut avoir aucune action sur des lésions déjà constituées.

Les auteurs américains Dillon, Riggs et Dyer (1936) ont cherché ces lésions au niveau du cerveau, chez 8 comateux morts, qui tous avaient, avant la mort une T.A. basse un cœur rapide et de l'hyperpyrexie terminale, sans aucune complication. Ces auteurs ont trouvé des lésions semblables à celles ayant déjà été décrites dans l'asphyxie aiguë. Ces lésions consistent en :

1° Dilatation du lacis capillaire cérébral avec des phénomènes de dégénérescence des cellules endothéliales.

2° Œdème peri-vasculaire et peri-cellulaire.

3° Prolifération de la névroglie particulièrement marquée dans les régions sous épondymaires et marginales.

4° Dégénérescence aiguë des ganglions basaux.

Dillon, Riggs et Dyer émettent l'hypothèse qu'à l'origine de ces lésions se trouve l'anoxémie cérébrale produite par la stase sanguine due en premier lieu à l'hémoconcentration et ensuite à la baisse secondaire de la T.A. Cette stase surviendrait plus rapidement dans le cerveau par suite de l'absence à son niveau d'un mécanisme vaso-constricteur. Secondairement à la stase il se produit une mauvaise nutrition oxygénée de l'endothélium des vaisseaux cérébraux et ensuite la dégénérescence cellulaire de cet endothélium ce qui

produit la perméabilité augmentée de la paroi vasculaire.

Il y a formation d'œdème et mort des cellules nobles cérébrales tant à cause de l'intolérance qu'elles présentent aux fluides stagnants que surtout par manque d'oxygène.

B. — INSULINO-RÉSISTANCE

Le groupe des malades qui, malgré un traitement insulinique bien conduit et institué à temps ne s'améliorent pas et meurent avec une hyperglycémie une glycosurie et une cétonurie inchangée rentre dans le cadre de l'insulino-résistance.

L'insulino-résistance retiendra davantage notre attention car, bien qu'elle soit un facteur rare de mortalité du coma diabétique, elle pose des problèmes pathogéniques et thérapeutiques très importants.

L'insulino-résistance absolue, totale est celle où malgré l'emploi en temps utile, de doses considérables d'insuline, on n'obtient absolument aucune modification dans l'état du malade qui continue à rester dans le coma avec son hyperglycémie non modifiée et ayant même tendance à monter. La R.A. reste basse, le Ph. reste bas, la glycosurie persiste de même que l'acé-

tonurie. Cette insulino-résistance totale a été niée par un certain nombre d'auteurs qui d'ailleurs sont revenus ultérieurement sur leur opinion. Elle existe certainement et les observations de Strauss et Simon, Mauriac et Aubertin, Bock Field et Adair, Rathery et Sigwald et de Rathery et Froment le démontrent amplement.

L'insulino-résistance relative, partielle, peu fréquente pour Labbé, Joslin est, par contre, considérée comme relativement fréquente par Falta et Rathery ce qui tient à la façon différente dont ces auteurs définissent le diabète.

Quoiqu'il en soit, quant à sa fréquence, l'insulino-résistance relative existe, et c'est d'une importance capitale pour le médecin soignant des diabétiques que de la connaître. Elle existe certainement, car, tandis que certains diabétiques sont améliorés par des petites doses d'insuline, d'autres partant de la même glycémie et la même glycosurie, ayant le même régime exigent des doses beaucoup plus élevées d'insuline pour la réduction du trouble métabolique. L'insulino-résistance relative peut exister chez un même malade à des périodes différentes de sa maladie, à l'occasion d'une infection, par exemple, ou encore, à l'occasion d'un traumatisme affectif. Ce malade a vu donc se produire à l'occasion de ces traumatismes physiques ou moraux, un changement de son équilibre humoral

qui fait que ses réactions envers l'insuline se font moins fortes et que l'insuline agit moins bien.

Quelle est l'étiologie de l'insulino-résistance ?

Qu'elle est sa pathogénie ?

L'étiologie de l'insulino-résistance

1° Le facteur déterminant le plus fréquemment l'insulino-résistance est l'infection. Tous les auteurs ont remarqué que, généralement, le maintien en équilibre hydro-carboné d'un diabétique ayant contracté une infection, nécessite un traitement insulinique bien plus intense que pendant l'état habituel non infectieux. Le retour à l'état habituel s'accompagne de régression de l'insulino-résistance et permet la reprise d'un traitement par l'insuline de même intensité qu'auparavant. Dans les cas où l'infection détermine le coma diabétique, il est évident que ces comas nécessiteront des doses bien plus élevées d'insuline que les comas déterminés par exemple par l'abandon de tout traitement.

Nous discuterons le mécanisme de cette insulino-résistance dans le chapitre réservé à la pathogénie.

2° Insulino-résistance psychogène.

Falta cite dans son traité le cas d'une jeune fille qui, à la suite d'une contrariété, dut recevoir au lieu de 3×20 , unités d'insuline par jour, 3×60 , unités. Des cas semblables ont été rapportés par Mauriac et

Aubertin (1926). Il n'est pas rare de voir arriver à la consultation de la Pitié des malades qui, parfaitement équilibrés auparavant, voient leur glycosurie apparaître et leur état général décliner à la suite de chocs psychiques (décès dans la famille, tourments d'affaires, etc...). Pour les remettre en équilibre, il faut quelquefois augmenter dans de notables proportions leur dose quotidienne d'insuline.

3° Les insulino-résistances anaphylactiques ont été observées par un certain nombre d'auteurs. Glassberg, Somogyi et Taussig ont vu survenir en même temps que l'insulino-résistance, un urticaire et ils ont dû employer 1600 unités d'insuline en un jour pour sauver leurs malades. D'autres cas avec urticaire ont été décrits par A. Rudy et Forster, W.-K. Karr et Falta

4° L'insulino-résistance hépatogène a été décrite également par un certain nombre d'auteurs. Les affections hépatiques semblent diminuer dans de fortes proportions la sensibilité de l'organisme envers l'insuline. C'est ainsi que Thannhauser (1933) vit un diabète bronzé qui, au début répondait parfaitement à l'insuline, mais, qui, plus tard, malgré 1000 unités d'insuline par jour, ne devint pas hypoglycémique. R. Engel (1934) publia également un cas de diabète insulino-résistant à l'autopsie duquel il trouva une cirrhose pigmentaire hypertrophique. M. Labbé et Boulin (1931-1934) ont rapporté des cas semblables.

Rathery et Froment (1937) ont rapporté un cas de coma au cours d'un diabète bronzé sur lequel nous reviendrons à propos de la pathogénie de l'insulino-résistance. Des cas de même ordre ont été vus par Chabrol et Hebert (1925) Vedel, Baumel et Pagès (1925

5° L'insulino-résistance au cours de dysfonctionnements endocriniens divers, a été rapportée par différents auteurs : Von Jacksch (1925), Mahler et Pasterny (1924) et Basch (1924) ont signalé l'insulino-résistance chez des obèses présentant des troubles polyglandulaires mais à prédominance hypophysaire. Falta en 1924 a vu un malade, obèse, chez lequel existait une selle turcique, petite et un métabolisme basal de moins 17 % qui, à la suite de chaque injection d'insuline présentait après une baisse légère et éphémère de la glycémie, de l'hyperglycémie. Pollak (1925) a rapporté un cas d'insulino-résistance chez un goitreux qui devint sensible à l'insuline à la suite d'irradiation du corps thyroïde. Kord a vu une femme de 49 ans qui présentait une très forte insulino-résistance avec un métabolisme basal de 76 %. Rosenberg et Mayer ont observé s'installer l'insulino-résistance au cours d'un traitement opothérapique thyroïdien intense. E. Merle a vu l'insulino-résistance s'installer périodiquement au moment des périodes menstruelles. Introna (1933) rapporta 3 cas d'insulino-résistance chez des malades atteints d'insuffisances glandulaires

diverses. Dans un premier cas il s'agissait d'un coma sévère contre lequel l'insuline n'eut aucune action. A l'autopsie on trouva un goître plongeant et une atrophie ovarienne. Dans un deuxième cas, le diabète était associé à une maladie de Basedow fruste. La voie à l'insulino-thérapie fut ouverte par l'irradiation thyroïdienne. Le troisième diabétique insulino-résistant vit l'insuline agir à la suite de la radiothérapie hypophysaire. Adlersberg et Porges (1933) rapportèrent un cas insulino-résistant mortel qui présentait une glycémie de 6,42 gr. Celle-ci ne diminua qu'à 5,60 gr. après injection de 530 unités d'insuline.

Pathogénie de l'insulino-résistance

Le mécanisme de l'inactivation de l'insuline est actuellement encore obscur malgré le grand nombre de travaux qui ont essayé dans ces dernières années de l'éclaircir. Cela tient au fait qu'actuellement, encore, le mode d'action de l'insuline reste mal connu. Sur ce mode d'action, trois hypothèses restent en présence :

- a) L'insuline favorise la transformation des sucres en glycogène et la fixation de celui-ci dans le foie.
- b) Elle inhibe la glycogénolyse et,
- c) active la glycolyse des tissus.

Mais l'équilibre du métabolisme hydrocarboné est réalisé par des inter-réactions glandulaires multiples et contradictoires. Si l'insuline active le pouvoir gly-

colytique du sang et des tissus, son action est contrariée par les sécrétions des glandes endocrines surrénales, hypophyse et thyroïde. Enfin, le sang et les tissus semblent avoir également un pouvoir neutralisant de l'insuline.

Nous exposerons successivement les diverses théories qui ont été émises pour expliquer l'insulino-résistance.

A. Mauriac et Aubertin (1926) émettent l'hypothèse de la neutralisation de l'insuline elle-même, se basant sur le fait que l'insuline est une substance très instable qui, *in vitro*, est rapidement et facilement absorbée par les colloïdes, le kaolin, le noir animal, le noir végétal, l'acide benzoïque, etc... Les auteurs se demandent également « si certaines toxines microbiennes ne seraient pas susceptibles d'adhérer à l'insuline et de neutraliser, ce qui aurait pour effet d'expliquer les cas d'insulino-résistance que l'on observe dans les infections ». Les auteurs se demandent également s'il ne peut s'agir dans certains cas de neutralisation par les sucs digestifs dont on sait qu'ils passent normalement en petites quantités dans le sang et qui, à la faveur de certains états pathologiques, pourraient passer en quantité suffisante pour neutraliser l'insuline.

Il semble que l'hypothèse émise par Mauriac et Aubertin se vérifie dans certains cas.

Epstein et Rosenthal (1924-1925) ont obtenu souvent de l'hyperglycémie en injectant dans la veine pancréatique et dans la veine porte de la trypsine mais leurs résultats n'ont pas été confirmés par Friedmann et Webb (1925). Grott (1926) a observé l'hyperglycémie après injection de trypsine dans la veine tandis que l'injection simultanée de trypsine et d'insuline diminuait constamment l'action de l'insuline.

Buckley (1931) injecte la trypsine par voie sous-cutanée et vit une élévation notable de la glycémie. En injectant en même temps trypsine et insuline, il a observé que l'action hypoglycémiante de celle-ci se trouvait empêchée, Rosenthal et Behrendt (1936) ont trouvé que, 1 cc. de pus frais est capable d'inactiver, en 15 minutes, 500 unités d'insuline. Depisch et Hasenohrl (1927) ont renouvelé l'expérience avec du pus prélevé d'un abcès métastatique chez un diabétique et ont trouvé qu'il était capable d'inactiver de grosses quantités d'insuline. Ils ont attribué l'inactivation aux ferments protéolytiques du pus. Harris et Ringer (1927) ont montré que la toxine diphtérique et les cultures de streptocoques étaient également capables de neutraliser l'insuline.

Black (1933) rechercha l'inactivation de l'insuline par le sérum, par les érythrocytes et par le sang total. Dans une première série d'expériences, il injecta à des

lapins à jeun 10 cc. du mélange : 10 cc. de sérum + 1 cc. de sérum physiologique + 3 unités d'insuline mis à l'étuve à 37° pendant 1 heure.

La glycémie fut mesurée pendant les 3 heures suivant l'injection. La glycémie la plus basse fut de 0,68 gr. avec du sérum normal, de 0,66 gr. avec du sérum diabétique et de 0,45 gr. chez le témoin qui avait reçu du sérum physiologique à la place du sérum humain.

Dans une deuxième série d'expériences fut contrôlé l'action des hématies hémolysées suivant le même procédé. Le mélange injecté fut le suivant : 1 cc. d'hématies + 6 cc. d'eau + 3 cc. de sucre phosphoré (Ph. 7,35) + 1 cc. sérum physiologique + 3 unités d'insuline. La glycémie la plus basse fut de 0,99 avec le sang normal, de 0,89 avec le sang diabétique et de 0,53 avec un mélange de contrôle.

Black montre également que le principe inactivant l'insuline n'est pas modifié par filtration Berkefeld et par un Ph. de 7,35, tandis qu'il est détruit par chauffage à 60° et par l'acidification du milieu à Ph. 6. Il en tire la conclusion qu'il s'agit d'un ferment protéolytique. Dans une troisième série de recherches, Black montre que le mélange pancréatine-insuline, est inactif mais que ce mélange recouvre son activité si on ajoute de l'antitrypsine. Enfin, dans une quatrième série de recherches, Black montre qu'il n'y a pas de

différences entre l'action hypoglycémiante du mélange sang normal-insuline et le mélange sang-diabétique-insuline.

Nous voyons donc que l'hypothèse émise par Mauriac et Aubertin, semble amplement démontrée par les recherches expérimentales des divers auteurs qui se sont occupés de la question, Mais l'inactivation de l'insuline ne joue certainement pas son rôle dans tous les cas et on ne peut envisager également, non pas une insuline non agissante, mais une insuline qui ne peut produire ses effets à la suite de l'exagération des phénomènes de contre régulation. Ces phénomènes de contre-régulation sont dus à l'action des hormones secrétées par la surrénale, la thyroïde, et l'hypophyse.

a) La surrénale a une action hyperglycémiante tant par son hormone médulaire (adrénaline) que par son hormone corticale.

L'action hyperglycémiante de l'adrénaline n'est pas proportionnelle à la quantité d'hormone mais semble être en rapport à la quantité de glycogène contenu dans le foie. L'adrénaline est capable de libérer le sucre par scission du glycogène dans le foie isolé. Viale (1933) montra que la pancréatectomie était suivie d'hyperglycémie seulement si la substance corticale est intacte et même en l'absence de la médulo-surrénale donc de l'adrénaline d'où il conclut que la surrénale intervenait sur le métabolisme hydrocarboné surtout par

action de l'hormone corticale. D'ailleurs Britton et Silvette ont obtenu l'augmentation de la glycémie abaissée par surrénalectomie en injectant de la cortine.

b) L'intervention du corps thyroïde en tant que glande hyperglycémiante est démontrée par les expériences d'un certain nombre d'auteurs. Von Noorden note que l'ingestion de corps thyroïde provoque l'apparition de la glycosurie. Par des recherches expérimentales, Boe (1914) Kuryama (1917) et Adler montrent que l'administration par voie parentérale d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine est suivie d'hyperglycémie. Bodansky (1924) et Burn et Marks (1925) ont obtenu par un long traitement thyroïdien la disparition du glycogène hépatique. On voit donc que la thyroïde intervient dans un sens contraire à l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone et on conçoit facilement que l'hyper-activité de cette glande puisse être un obstacle à l'action de l'insuline.

c) La glande qui semble avoir le plus d'influence sur le métabolisme des hydrates de carbone en dehors du pancréas est l'hypophyse. Depuis les premières observations de Pierre Marie et de Minkowski sur l'apparition du diabète au cours de l'acromégalie bien des auteurs ont essayé d'arracher ses secrets à cette glande minuscule qui semble être le cerveau hormonal de notre organisme.

Borchard (1908) et Goetsch, Cushing, Jacobsen

(1911) montrent qu'après injection sous-cutanée d'extraits hypophysaires, il y a chez le chien hyperglycémie et glycosurie. En 1927, Johns, O'Mulvenny, Potts et Langton montrèrent que c'est l'hypophyse antérieure qui est responsable de la glycosurie et de l'hyperglycémie. Mais, c'est à Houssay et ses collaborateurs que revient le mérite d'avoir montré l'existence dans l'extrait alcalin de lobe antérieur d'un « principe diabétogène ».

Houssay, Biasotti et Rietti (1932) obtiennent par injection de cet extrait chez le chien normal des symptômes analogues à ceux obtenus par pancréaectomie c'est-à-dire hyperglycémie, glycosurie, cétonurie, augmentation de l'insulino-résistance et diminution de la tolérance aux hydrates de carbones. Cette action diabétogène de l'extrait antérieur antéhypophysaire a d'ailleurs été vu par d'autres auteurs. M. Evans (1932) injecta pendant 8 à 9 mois des extraits dépourvus de hormones gonadotrope à des chiens et vit chez la moitié du lot des glycémies entre 2,28 et 2,38 gr. Baumann et Marine (1932) obtiennent chez le chien une hyperglycémie de 5 gr. après un traitement de 20 jours par des extraits antéhypophysaires. Regan et Barnes (1933), E. Evans (1934) Shipner et Soskins (1934), Anselmino et Hoffmann (1935) montrèrent également l'action hyperglycémiant de l'extrait antéhypophysaire.

H. Cushing, L. Kepinov, Houssay et ses collabora-

teurs ont fait des recherches expérimentales intéressantes sur l'influence de l'hypophysectomie sur le métabolisme glucidique.

1^o Houssay et ses collaborateurs montrèrent que les animaux hypophysectomisés ont de l'hypoglycémie à jeun et se montrent très sensibles envers l'insuline, mais cette sensibilité diminue si l'hypophysectomie est précédée de thyroïdectomie et de parathyroïdectomie.

2^o Houssay également montra, que, chez les chiens et les tétards rendus diabétiques par extirpation du pancréas, l'hypophysectomie déterminait une amélioration des symptômes diabétiques si poussée, que les animaux survivaient de nombreux mois à l'extirpation du pancréas sans absolument aucun traitement insulinique.

La confirmation des travaux de Houssay fut apportée par Geilling et Bitton, Lucke et ses collaborateurs, Regan et Barnes, Daggs et Eaton, Mahoney. Corkhill, Marks et White établirent en outre, que le chien hypophysectomisé, présente un taux élevé de glycogène hépatique malgré une glycémie subnormale et que ce glycogène ne peut être mobilisé par l'injection d'insuline.

3^o Dans une dernière série d'expériences Houssay, montre que, si l'on injecte de l'extrait antéhypophysaire ou, si l'on greffe un lobe antérieur d'hypophyse

à l'animal hypophysectomisé et pancréatectomisé, cet animal présente un ensemble de symptômes habituellement vus après pancréatectomie.

On voit donc nettement et sans contestation possible que l'hypophyse intervient dans le mécanisme de glyco-régulation dans un sens contraire à celui de l'hormone pancréatique. Il semble que l'hormone active ait son siège dans le lobe antérieur de l'hypophyse. Cette hormone agirait en réglant la production de glucose tandis que l'insuline assurerait la combustion du même glucose.

Il semble résulter des expériences de Lucke (1932) que l'hypophyse antérieure sécrète une autre hormone qui s'oppose à l'action de l'insuline et que cet auteur appelle hormone contra-insulaire du lobe antérieur. Cette hormone agissait par excitation des voies végétatives au niveau du troisième ventricule, excitation qui déterminerait une sécrétion augmentée d'adrénaline.

L'hyperglycémie déterminée par l'hormone de Lucke est fugace et ressemble à celle obtenue par de nombreux auteurs (Houssay, Velhagen, Thaddea, Hoegler) en injectant des extraits posthypophysaires.

Mais l'action hypophysaire ne se borne pas à sécréter des hormones hyperglycémiantes. En 1933, Anselmino, Herold et Hoffmann obtiennent un extrait aqueux antéhypophysaire par lequel il détermine

une augmentation en nombre et en qualité des îlots de Langerhans. Ils appellent cette hormone « pancréatope ». Sous l'influence de cette hormone purifiée, ces auteurs obtiennent de l'hypoglycémie chez l'animal normal, mais pas d'action chez l'animal pancréa-tectomisé.

Steppuhn (1934), Shipner et Soskins (1934) rapportèrent également des faits analogues. Steppuhn obtient de l'hypoglycémie par l'extrait de lobe antérieur de l'hypophyse et rapporte cette hypoglycémie à une action insulinogène. Shipner et Soskins montrèrent qu'après injection renouvelée d'extraits alcalins de lobe antérieur, on obtient d'abord l'effet diabétogène de Houssay mais qu'en prolongeant l'expérience l'hyperglycémie disparaît et fait place à l'hypoglycémie. Si les animaux sont pancréaectomisés en période hypoglycémique, les injections ne sont plus hypoglycémiantes, mais reprennent leur action primitive hyperglycémiantes.

Zunz et La Barre (1935) ont obtenu avec la même hormone pancréatope de Anselmino et Hoffmann, une hypoglycémie durable chez le chien. Si, par une anastomose, le sang de la veine pancréatico-duodénale du chien ainsi traité est porté chez un deuxième chien, on obtient chez ce dernier une hypoglycémie résultant de l'augmentation de la teneur en insuline du sang efférent pancréatique du premier animal.

L'hypophyse semble posséder encore d'autres hormones agissant sur le métabolisme des hydrates de carbone, indirectement cette fois, en stimulant les glandes antagonistes du pancréas. Il existerait une hormone thyroïdienne et une hormone adrénalotrope appelées encore stimulines.

Houssay, Barnes et Regan, Shipner et Soskins montrent que l'hyperglycémie produite par le traitement antehypophysaire prolongé est moindre chez le chien thyroïdectomisé. Eitel-Loeser et Anselmino-Hoffman obtiennent une diminution du glycogène hépatique par un traitement prolongé avec l'hormone thyroïdienne.

Anselmino, Hérold et Hoffmann (1934) ont trouvé une substance adrénalotrope qui produit des modifications histologiques de la médulo-surrénale dans le sens d'un hyper-fonctionnement. Les mêmes auteurs ont trouvé en 1933 une hormone corticotrope qui produit en peu de jours l'hypertrophie des surrénales chez l'animal.

Mais, ces deux dernières hormones n'ont pas leur activité sur le métabolisme hydrocarboné bien définie et les expériences demandent encore confirmation.

Nous voyons donc apparaître de cette étude succincte, concernant l'action expérimentale de l'hypophyse sur le métabolisme des hydrates de carbone, que nous nommions avec raison cette glande, le cerveau

hormonal de l'organisme. L'hypophyse intervient puissamment soit directement, soit par contrôle sur les autres glandes, pour maintenir en équilibre le métabolisme des sucres. On conçoit donc parfaitement que tout état pathologique intéressant la sécrétion hormonale de l'hypophyse puisse retentir sur ce métabolisme. Les faits cliniques sont d'ailleurs là pour le démontrer. L'acromégalie que tous les auteurs considèrent comme résultant de l'hyper-fonctionnement hypophysaire, s'accompagne fréquemment de diabète qui résiste généralement à l'insuline. On peut donc admettre qu'on puisse agir sur cette insulino-résistance en agissant sur l'hypophyse dans le sens d'un hypo-fonctionnement. On peut aller même plus loin et essayer l'insulino-résistance des diabétiques en agissant sur l'hypophyse même en dehors de toute manifestation clinique portant à croire à un hyper-fonctionnement de celle-ci.

Hutton semble avoir été le premier à tenter et à réussir l'amélioration des diabétiques par la radiothérapie hypophysaire lorsqu'il n'y avait pas cliniquement lésion de la pituitaire. D'autres auteurs (Cannavo, 1937, Merle, 1935, et Chabanier, Puech, Lobo-Onell et Lelu) l'ont fait également.

Rathery et Froment (1937) publièrent une observation remarquable, très complète, qui montre nettement les bienfaits que les diabétiques graves, insulino-

résistants peuvent attendre de l'irradiation hypophysaire. Leur malade qui recevait primitivement 300 unités d'insuline en 4 injections, et dont l'état, ainsi que les signes humoraux ne cessaient de s'aggraver, a vu son état s'améliorer considérablement à la suite de la radiothérapie hypophysaire avec, cependant, un incident qui semble d'ailleurs apporter une preuve de plus aux faits exposés plus haut. A la fin des 20 séances d'irradiation, le malade a fait brusquement un coma diabétique très sévère ayant nécessité l'injection de 2030 unités d'insuline en 3 jours. Ce coma peut être considéré comme le résultat d'une irritation hypophysaire primitive ayant déterminé l'hyper fonctionnement passager de la glande. Secondairement, s'est installé l'hypo-fonctionnement hypophysaire et l'état diabétique s'est amélioré.

Nous voyons donc que l'insulino-résistance n'est pas simplement une vue de l'esprit, mais une réalité bien redoutable parfois et à laquelle le médecin devra savoir remédier par une thérapeutique active sous peine de voir son malade succomber.

MORT A LA SUITE DE COMPLICATIONS

1. — LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES DU COMA DIABÉTIQUE

Les maladies intercurrentes de nature infectieuse peuvent déclancher ainsi que nous l'avons vu au cours du chapitre réservé à l'étude de la *mort à la suite de facteurs ayant déterminé le coma*, le coma diabétique celui-ci étant dans ce cas particulier un mode de réaction fréquent de l'organisme diabétique envers les états infectieux. Ces maladies prennent très souvent comme nous l'avons dit, une allure septicémique, grave, et constituent, en elles-mêmes des facteurs de mortalité.

Mais d'autres fois le malade entre dans le coma pour une cause tout autre (abandon de traitement, de régime) et fait au cours de son coma des complications infectieuses. Celle-ci, comme les premières, prennent également une allure grave à cause du terrain débile, très sensible aux infections, sur lequel elles évoluent. Leur fréquence est très grande et Marble Root et White ont vu 8 malades, comateux, sur 61 mourir de

broncho-pneumonie et 10 sur 61, mourir de septicémie, tandis que H. Lande a eu 10 morts sur 19 comateux, qui présentaient des complications infectieuses, soit 52 %.

Les complications que l'on rencontre le plus fréquemment sont les complications pulmonaires : pneumonie et gangrène pulmonaire.

La pneumonie prend le type de pneumonie du sommet et présente une évolution suraiguë avec mort par collapsus cardiaque.

Ce mode d'évolution suraigu est d'ailleurs le propre de toutes les infections survenant chez le diabétique.

La broncho-pneumonie a également une évolution très rapidement mortelle chez le comateux ainsi que la gangrène pulmonaire qui survient d'ailleurs rarement au cours du coma mais plus fréquemment avant celui-ci.

2. — LES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES DU COMA DIABÉTIQUE

Les complications cardio-vasculaires du coma diabétique constituent à l'heure actuelle un des facteurs de mortalité les plus redoutables et les plus fréquents de cette affection. Pressenties par Bouchardat et F.R. Taylor, elles ont fait l'objet d'une étude approfondie de la part de Frerichs, 1883, qui, comparant

entre elles, 25 observations de coma diabétique, s'aperçut que cette redoutable fin des malades diabétiques n'évolue pas toujours suivant le type décrit par Kussmaul en 1874.

Il put établir notamment les types cliniques suivants :

a) Collapsus cardio-vasculaire pur sans signes d'acétonémie (quatre observations) ;

b) Collapsus cardio-vasculaire survenant au cours de l'évolution de coma acétonémique du type décrit par Kussmaul (14 observations) ;

c) Collapsus cardio-vasculaire survenant en même temps qu'un coma acétonémique au cours d'une acétonémie brutale chez certains diabétiques du type floride. (3 observations).

Les vues de cet auteur furent confirmées par un certain nombre d'autres travaux (Naunyn, Lépine, Ehrmann, L. Blum, Strauss, Dreschenfeld). Ce n'est qu'après la découverte de l'insuline que ces accidents purent être étudiés à fond, car la dissociation des accidents dus à l'acidose et de ceux dus aux complications cardio-vasculaires peut être faite. Les travaux français de M. Labbé et Boulin, Marchal et Soulié, Rathery et Maùimin, A. Clerc s'attaquèrent au cours des dernières années aux différents problèmes que posent ces complications et donnèrent une impulsion nouvelle aux essais pathogéniques et surtout thérapeutiques. A. Clerc, dans une étude récente proposa la classification suivante des

diverses manifestations cardio-vasculaires survenant dans le coma diabétique.

a) Les modifications cardio-vasculaires au cours du coma diabétique typique.

b) Les formes mixtes du collapsus cardiaque ou formes cardiaques du coma diabétique.

c) Le collapsus cardiaque pur ou coma cardiaque de Frerichs.

a) *Les manifestations cardio-vasculaires sont extrêmement fréquentes au cours du coma diabétique et au cours de la poussée acidotique pré-comateuse.*

On constate généralement une tachycardie notable et une chute de la tension artérielle. Ces manifestations sont tellement fréquentes que R. Schmidt a proposé de classer les comas en 2 types : sténique et type asthénique.

La tachycardie est d'ailleurs très fréquente au stade pré-comateux et pour Hirschfeld l'augmentation rapide de la fréquence du pouls est un signe de coma imminent, mais pour S. Lauter et Baumann, il n'y aurait tachycardie qu'en plein coma diabétique.

Quoiqu'il en soit, au cours du coma confirmé, toutes les observations signalent la tachycardie à 100 ou 120 pulsations et une baisse de la tension maxima aux environs de 10. Il y a en même temps diminution de l'indice oscillométrique et refroidissement des extrémités. Donc, au cours de coma diabétique le plus

typique, il y a un ensemble de manifestations qui permettent de penser à l'atteinte cardio-vasculaire. Cette atteinte a été montrée par Lauter et Baumann qui ont trouvé dans tous les comas diabétiques une baisse du débit sanguin qui persistait longtemps après l'atteinte du coma.

Sur les tracées électrocardiographiques, Taterka (1929) observe la diminution de l'amplitude de l'onde QRS et l'écrasement ou l'inversion de l'onde T et Strothmann (1929) signale l'apparition d'extrasystoles et leur accord d'une valeur pronostique. Par contre, Faulkner et Hamilton ne trouvent pas de modifications des tracés dans 9 cas sur 15.

Nous voyons donc que, au cours du coma acidotique normal non compliqué, il existe indéniablement une atteinte cardiovasculaire, mais elle se réduit à peu de choses. D'ailleurs, après réduction par le traitement insulinique du coma acidotique, tout rentre dans l'ordre sans dommage pour le malade.

Mais il n'en est plus de même des accidents du 2^e groupe, ceux faisant partie des :

b) *Formes mixtes du collapsus cardiaque ou forme cardiaque du coma diabétique.*

Ces accidents beaucoup plus dramatiques que les premiers, beaucoup plus difficiles à traiter également, ont été signalés par Frerichs (1883) et ont été étudiés avant l'insuline par Ehrmann et Blum (1913). Depuis,

un grand nombre de travaux ont suivi qui ont tous pour but d'éclairer la pathogénie de ces accidents dont la fréquence semble plus grande depuis 1923, probablement en partie parce que, auparavant, ils étaient masqués par les accidents dûs à l'acidose.

Cliniquement ces accidents se caractérisent par leur apparition, tantôt en même temps que le coma acidosique et tantôt quelques heures après le début de ce coma. Certains auteurs en ont signalés qui apparaissent à près la disparition de l'état comateux acidentement.

Aux signes habituels de coma s'ajoutent d'autres signes comme le faciès livide, avec nez pincé, refroidissement des extrémités, cyanose des ongles et quelquefois une coloration rouge particulière « la rubéose » de Von Noorden. La tachycardie est élevée à 150, le pouls filant et la chute de la tension artérielle est très marquée la maxima marquant 8 ou même moins. Les signes cardiaques sont très variables. Tantôt les bruits sont assourdis tantôt au contraire, ils sont bien frappés ce qui ne manque pas de surprendre devant les autres signes cliniques. Des irrégularités de rythme ont été signalés et Strothmann considère les extrasystoles comme étant de mauvais augure quant au développement ultérieur des accidents. Certains auteurs (Blitzstein et Schramm, Faulkner et Hamilton, Taterka Wiechmann, Goldscheider) ont trouvé des modifications électro-cardiographiques, qui consistent en

diminutions de l'onde QRS et en aplatissement ou inversion de l'onde T.

Nous traiterons à part du collapsus cardiaque ou coma de Frerichs, car il nous semble que c'est à tort qu'on a placé cette complication du diabète dans le cadre nosologique du coma diabétique. Nous exposons auparavant les diverses hypothèses qui tendent à expliquer la pathogénie des accidents cardiaques du coma diabétique. Elles sont nombreuses et très ingénieuses mais se ramènent à deux groupes.

1° Il s'agit de lésions propres de l'appareil cardio-vasculaire qui préexisteraient à l'état comateux et détermineraient à l'occasion de cet état une insuffisance cardio-vasculaire aiguë.

2° Il se produirait une atteinte des centres encéphaliques et bulbaires par les produits toxiques ou l'acidose déterminée par le mauvais métabolisme des hydrates de carbone.

1° L'atteinte cardio-vasculaire a été l'hypothèse pathogénique à laquelle se rallièrent les premiers auteurs (Frerichs, Von Noorden, Naunyn, Lépine, L. Blum). Nous allons examiner successivement les arguments pour et contre cette hypothèse. Les arguments d'ordre anatomiques semblent de bien faible valeur. Dans la plupart des cas il y a absence et variabilité des lésions (A. Clerc). Le volume du cœur est normal mais celui-ci est parfois flasque et légèrement

distendu. La flaccidité du muscle cardiaque et son atrophie marchent parallèlement à la flaccidité et à l'atrophie du système musculaire tout entier.

Il semble y avoir en outre assez fréquemment, des lésions de coronarite. Blotner (1930) les a trouvées dans 45 % des autopsies et Natanson dans 52% des cas. Chez les non diabétiques, Blotner a trouvé la sclérose coronaire dans 21 % des cas seulement. L'artériosclérose généralisée semble être plus fréquente chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Von Noorden trouve l'hypertension artérielle chez 46 % diabétiques, Hitzenberger (1921) donne le chiffre (46% et Kylin (1921) trouve 39 %. Rosebloom donne des chiffres moindres (17 %). Kisch (1929) trouve sur 463 diabétiques, 29,4 % ayant une T.A. au-dessus de 14 cm. de mercure et sur 1800 non diabétiques, 34,3 %. Umber en 1932, trouva chez ses malades des taux au-dessus de 16 cm. de mercure, dans 12,1 % des cas. On voit donc qu'on ne peut admettre l'hypothèse d'une lésion cardio-vasculaire seulement à l'origine des troubles cardiaques du coma diabétique, car les données anatomiques sont très discordantes. Aussi bien certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une défaillance cardiaque par troubles de la nutrition du muscle cardiaque.

Budingen (1925), Lorant (1926) émettent l'hypothèse que le cœur du diabétique utilise mal le glucose et que

cette mauvaise nutrition peut aller jusqu'à l'extinction des fonctions cellulaires. Cruishank et Patterson, Mac Lean et Smidley, Burne et Dale souscrivent à cette hypothèse mais Starling considère que, si l'on pouvait tenir compte du travail fourni et des réserves de glycogène établies par Pick en 1924 et Loeper (1930) les expériences des auteurs précédents cesseraient d'être démonstratives. Quelles sont ces expériences ? Medwedeff (1930) trouve que le cœur des comateux est pauvre en glycogène. Edelmann (1926) trouve après l'injection de fortes doses d'insuline la disparition du glycogène cardiaque et l'augmentation de ce glycogène que ce soit avec des fortes ou faibles doses d'insuline. Cruishank et ses collaborateurs ont montré que, sur le cœur normal, l'insuline produit à des doses physiologiques une augmentation de la formation du glycogène et de l'utilisation du sucre tandis que sur le cœur diabétique elle produit seulement l'augmentation de l'utilisation des sucres. Les fortes doses produisent toujours la mobilisation du glycogène.

2° La 2^e hypothèse envisagée est celle de la vasodilatation périphérique échafaudée par Hitzenberger V. Neergaard, Strauss, etc... Neergaard considère tout d'abord les faits cliniques : chute de la tension artérielle, hypotonie des globes oculaires et cyanose de type particuliers (rubéose) et pense qu'il s'agit là de preuves qui démontrent clairement qu'il y a élargisse-

ment primitif des capillaires avec ralentissement de la circulation secondaire et donc, mauvaise nutrition du cœur qui d'ailleurs se fatigue en travaillant à vide.

Eppinger et Schurmayer (1928) ont décrit un cas de coma diabétique dans lequel il y avait 1,98 litres de sang avec 90 % d'hémoglobine, alors que, normalement, il y avait 3,50 litres avec 78 % d'hémoglobine et, ils conclurent qu'il y a diminution de la masse sanguine en circulation. Par suite de cette diminution il y a déficience de l'oxygénation cellulaire et Schiff, Eliasberg et Mazzeo (1930), mettent les vomissements observés dans ces comas compliqués sur le compte de la mauvaise nutrition en oxygène des organes digestifs. La diminution de la masse sanguine circulant, portant surtout sur le plasma, car il y a augmentation des érythrocytes par volume a été trouvée par Chang, Horrop, Shaub (1928) et par Horowitz (1931).

Si la majorité des auteurs sont d'accords pour admettre l'importance de la vaso-dilatation périphérique dans l'établissement du tableau clinique du coma acidosique avec complication cardiaque, il n'en va plus de même pour déterminer le mécanisme de cette vaso-dilatation.

H. Strauss considère ce collapsus vasculaire comme étant dû à l'extinction des hormones du groupe adrénalino-sécréteur en se basant pour cela sur l'analogie qu'il y a entre ces états et les collapsus survenant au

cours des maladies infectieuses. Il se base en outre sur l'action thérapeutique de l'adrénaline ainsi que sur la pauvreté de la surrénale en lipides. Short avait observé la pauvre teneur des surrénales en adrénaline chez les animaux mal nourris; or, il n'est pas douteux que le diabétique est un sujet mal nourri. Cette inhibition serait due à l'action de l'insuline injectée à forte doses. On voit la faible argumentation qui soutient l'hypothèse de Strauss. Le collapsus existait bien avant l'insuline et tous les comateux traités par l'insuline ne font pas de collapsus. En outre, on a observé chez les diabétiques comateux une hypertrophie des surrénales (Riddle, Henneywell et Fischer) ou, tout au moins une influence stimulatrice de l'insuline sur la sécrétion d'adrénaline (Cannon, Mac Iver et Bliss, Houssay, Abe, Kusnetzow, E.H. Kahé, Poll et autres).

Il semble plus logique d'admettre une atteinte des centres vaso-moteurs bulbaires, cette atteinte est admise aujourd'hui par la presque totalité des auteurs. Elle serait due pour certains à l'acidose (Wislicki) pour d'autres à l'acido-cétose (Ehrmann, H. Taterka). M. Labbé et R. Boulin incriminent la rétention des polypeptides et des acides aminés qui ont un pouvoir hypotenseur et vaso-dilatateur.

F. Rathery et Maximin attribuent également un rôle fondamental à l'acidose et insistent sur l'import-

tance que peut avoir le fonctionnement rénal défectueux. La rétension massive qui se fait dans les cas d'atteinte rénale explique l'aggravation rapide du collapsus par la surenchère de l'action toxique cétonique sur le bulbe.

Le rôle de la déshydratation est considérable et il n'est pas illogique de penser qu'un malade ayant tant de raisons de se déshydrater qu'un comateux diabétique, diminue sa masse sanguine au point que les vaisseaux se vident et que la circulation se ralentit amenant l'anémie des centres bulbaires et donc, vasodilatation secondaire. Les travaux de Peters (1933) et Atchley-Loeb (1933) semblent montrer qu'il y a diminution de la masse sanguine, non seulement par perte de liquide mais par une véritable saignée à travers les parois vasculaires vers les tissus. On voit ressortir l'indication de réhydrater les malades, qui perdent d'ailleurs l'eau de leur organisme de multiples façons (Byrom).

L'insuline a également été incriminée dans la production des accidents cardio-vasculaires et cela, parce que la fréquence de ces accidents paraît accrue depuis la découverte de l'insuline et son emploi dans les traitements des comas diabétiques. Mais, Bickel (1934) s'oppose à cette façon de voir, car, dit-il, si les accidents cardio-vasculaires étaient moins fréquents avant l'emploi de l'insuline, c'est parce que l'acidose empor-

taient les malades avant leur apparition ou bien les masquait.

L'insuline joue certainement un rôle sur la circulation, soit qu'elle l'exerce directement en temps que médicament hypotenseur, soit qu'elle détermine l'hypotension par l'intermédiaire de l'hypoglycémie. La possibilité de chute de la tension artérielle a été signalée par Fletcher et Campbell, Marcel Labbé chez les diabétiques et par Wiechmann et Koch, Wittgenstein, Mendel, Bickel chez l'homme sain. Mais cette chute est passagère et en rapport avec une hypoglycémie fugace. Cette hypoglycémie détermine une excitation des surrénales et l'hyper-adréalinémie (Wilder 1922, Boothby et Wilder, 1923, Cannon Metver et Bliss, 1924, Houssay et Molinelli, 1924, Abe et Trendelenburg, 1924, Nordstedt, 1929, Brenns et Nolten, 1930, Kugelman (1931). Cette sécrétion augmentée d'adrénaline se ferait avant l'hypoglycémie (Nordstedt) ou indépendamment de celle-ci (Kugelman). Csepai et Weiss (1924) Boden, Determan et Wankell (1926) pensent que l'adrénaline perd son pouvoir hypertenseur dans l'état hypoglycémique. Suivant Bornsten (1926) et Bingold (1931), ce que l'on doit surtout redouter, c'est la variation brusque de la glycémie et, non seulement l'hypoglycémie.

Tous les mécanismes exposés plus haut aboutissent au ralentissement de la circulation. En effet, soit qu'il

s'agisse de lésions cardio-vasculaires, soit qu'il s'agisse de vaso-dilatation périphériques secondaires à une lésion des centres bulbaires, soit qu'il s'agisse d'action dépressive de l'insuline ou bien encore de hémoco-concentration aboutissant à une augmentation de la viscosité sanguine, le résultat est le même : ralentissement de la circulation.

Ce ralentissement produit l'anoxhémie des tissus. Le 1^{er} tissu atteint car c'est le plus fragile est le tissu nerveux cérébral. Mais la stase sanguine ne produit pas seulement de l'anexhémie au niveau du cerveau, mais également de l'œdème qui aboutit rapidement à la mort des cellules nobles par suite de l'intolérance que ces cellules présentent aux fluides tissulaires stagnants. En somme tout se passe, dans ce cas particulier, comme dans toute asphyxie tissulaire.

Les lésions produites par cette asphyxie au cours du coma diabétique ont été longuement étudiées histologiquement par Dillon, Riggs et Dyer (1936) chez 8 malades qui tous avaient, avant la mort, une T.A. basse, un cœur rapide et de l'hyperpyrexie terminale (H. Lande, 1933).

Les lésions trouvées par Dillon et ses collaborateurs ressemblent en tous points à celles décrites par d'autres auteurs dans l'anoxhémie cérébrale et sont plus importantes dans les régions signalées par Chornyak comme étant les plus sensibles à la déficience oxygénée.

L'hypertermie finale semble être en rapport avec des lésions anatomiques des centres régulateurs thermiques mésocéphaliques.

c) *Le collapsus cardiaque ou coma de Frerichs.*

Le coma de Frerichs (1884) nous paraît devoir être éliminé du cadre nosologique des complications cardio-vasculaires du coma diabétique. Cette complication redoutable, rare, presque toujours mortelle, survient en effet en dehors du coma acidotique et réalise le tableau clinique du collapsus cardio-vasculaire survenant au cours des grands états infectieux (collapsus typhique). La pathogénie relève des mêmes mécanismes que nous venons d'exposer et son traitement est le même que celui du coma diabétique à manifestations cardiaques. Un point en particulier nous semble digne d'intérêt, c'est l'absence de cétonurie (Rathery et Masximin).

3. — LES COMPLICATIONS RÉNALES
DU COMA DIABÉTIQUE

Les comateux peuvent mourir par suite d'une atteinte rénale, et c'est là un fait qui, bien qu'ayant été surtout étudié à la période post-insulinique du diabète, n'avait pas manqué d'attirer l'attention des vieux cliniciens malgré la difficulté qu'il y avait de dissocier les phénomènes tenant à l'acétose diabétique

de ceux tenant à l'atteinte rénale. Bouchardat (1844) et Griesinger (1859) rapportaient des cas de coma dans lesquels ils avaient assisté à une forte diminution de la glycosurie, avant l'issue fatale. Ce dernier rapprochait cette diminution du fait qu'il a retrouvé des lésions rénales à l'autopsie de 4 comateux. Depuis, nombreux ont été les auteurs qui ont apporté des observations de participation rénale dans le coma diabétique. Cliniquement cette participation a été montrée par Seegen (1870) Burshaper (1870) Jules Cyr de Vichy dans 4 cas sur 32 (1877), Leroux (1880) J. Hesse (1888). Ces auteurs avaient remarqué chez leurs malades l'oligurie et l'albuminurie qui coïncidaient avec le coma diabétique. Des preuves anatomiques ont été apportées par Colin (1868) et Boscho-Scheube (1878) qui constataient tous deux la dégénérescence graisseuse du rein.

Leva (1891), Kraus (1890) et Lepine (1897) publièrent des cas dans lesquels il y avait disparition ou diminution de l'acétonurie, mais ce n'est qu'en 1921 que Chauffard et Rendu dosèrent l'urée sanguine (1, 60 gr.) chez un de leur comateux. Le 1^{er} cas dans lequel un dosage de corps cétoniques du sang fut pratiqué est celui de Rosenbloom (1913), qui en présence de la rétention cétonique pensa à des lésions rénales produites par des « toxines nitrogènes ». L'atteinte du fonctionnement rénal au cours du coma

diabétique a été vue par Fitz (1923) Mordre (1921), Sezary et Chabanier (1923). Dans le cas de ces derniers auteurs, l'altération de la fonction rénale ($K=0,34$, azotémie 0,76) fut passagère et la malade sortie de son coma fut emportée par une pneumonie.

Devic et Contamin (1923) ont apporté un cas dans lequel il y avait azotémie élevée (1,57 gr.) et qui se montra insulino-résistant. H. Chabanier (1924) pensa que le coma diabétique est du à la gêne apportée à l'excrétion cétonique par une néphrite toxique dont le témoin est l'azotémie élevée. Delore appuya les vues de Chabanier et fit jouer un rôle à l'azote résiduel rejoignant ainsi Joslin (1928) qui insista sur l'augmentation de l'azote total non protéidique, très augmenté d'après lui dans 24 cas sur 51, soit dans près de 50 % des cas.

Des cas de coma diabétique avec azote élevé ont été rapportés par Froment, Sedaillon et Chambon, Erik Warburg, Chabrol et Jomier, Payne et Poulton, Christensen et Holst, H.-J. John. Ambard et Merklen ont vu un cas dans lequel il y eut succession chez un même malade de coma urénique mortel avec forte azotémie et lésions importantes de néphrite épithéliale après un coma diabétique amélioré par l'insuline. Des cas de même ordre ont été vus par Weiss (1927) et Krauss et Selye (1928), mais, tandis que le premier auteur ne trouva pas de lésion rénale les seconds en

trouvèrent de fort importantes. Blum, Grabar, et Van Coulaert (1929) à propos de trois cas de diabète avec azotémie à 0, 55 gr., 0, 74 gr. et 0, 79 émirent l'hypothèse que l'azotémie du coma diabétique serait du au manque de sel car ils ont vu cette azotémie monter très fortement (à 4, 80 gr. sous l'influence du régime déchloruré).

Bulow Hansen faisant une étude comparative du taux des corps cétoniques dans le sang et dans l'urine en dehors du coma et pendant le coma, montra que pour un certain taux dans le sang, le taux urinaire est le plus fort en dehors du coma que pendant celui-ci et émit l'hypothèse que l'apparition du coma est due au défaut d'excrétion des corps cétoniques par le rein.

Lorant par contre, a vu les valeurs urinaires et sanguines diminuer parallèlement tandis que l'azote résiduelle s'élevait fortement.

Rathery et Sigwald (1930) apportèrent un cas de coma insulino-résistant dans lequel l'azotémie séleva à 1 gr. 10.

Labbe et Boulin (1932) arrivèrent à la conclusion suivante.

1° L'azotémie n'est pas constante au cours du coma diabétique (ils ne l'ont observé que dans 55 % des cas).

2° Elle est modérée et d'apparition précoce.

3° Elle indique un pronostic 2 fois plus grave lorsqu'elle existe et un pronostic très sombre lorsqu'elle persiste au delà du 2° ou du 3° jour.

M. Rathery (1932) fit la critique des pathogénies proposées pour expliquer l'association du coma diabétique et urémique en apportant un cas personnel.

Bernard et Cuillaumin (1933) apportèrent un cas de coma diabétique suivi de coma urémique. Roof 1934 vit 3 cas d'anurie au cours de coma diabétique, s'améliorer par l'injection de sérum salé hypertonique et Roch (1935) apporta un cas avec lésion rénale et collapsus cardio-vasculaire se terminant par la guérison.

En 1936, Bachmann dans sa thèse inspirée par M. Rathery sur « le *rein des diabétiques* », fit une étude clinique et expérimentale des différentes lésions trouvées au cours du coma diabétique. Sur 8 cas analysés histologiquement il trouva 3 cas avec des reins absolument normaux, 2 cas avec des lésions de néphrite aiguë et le reste présentait des lésions banales de néphrites chroniques. Les 2 cas avec lésion de néphrite aiguë avait présenté une note rénale importante au cours de l'évolution. Macroscopiquement, Bachmann a trouvé l'hypertrophie rénale chez 88 % des comateux.

Comment expliquer l'atteinte rénale au cours des comas diabétiques ? Avec M. Rathery et Bachmann, nous distinguons les 3 éventualités suivantes possibles :

a) Le rein est sain au moment du coma et les différentes substances pouvant le léser déterminent une

atteinte discrète et (toute chose égale) la guérison survient après guérison du trouble métabolique.

b) Le rein est légèrement lésé et l'azotémie nulle au moment du coma. Les substances toxiques détermineront une néphrite aiguë avec altérations profondes des reins déjà débiles, l'azotémie montera brusquement et l'évolution sera fatale.

c) Le rein lésé profondément avant le coma le sera davantage par l'éclosion de celui-ci. L'azotémie est, dans ces cas, d'emblée élevée et le pronostic toujours fatal.

La cause de ces lésions rénales semble être plus difficile à élucider. Bulow et Hansen (1930) Ellmer et Scheps (1928), (Weiss (1939), Labbe et Boulin (1931) voient dans l'intoxication cétonique la cause de l'atteinte rénale.

L'intoxication cétonique produirait des lésions dégénératrices tubulaires, qui pourraient être à la rigueur peu intenses puisque le trouble de la fonction ne marche pas nécessairement de pair avec l'étendue de la lésion.

De Raadt (1931) rend responsable de la lésion rénale non plus les corps cétoniques, mais l'ammoniaque, tandis que Lorant (1929), en concordance avec les hypothèses de Hetenyi, pense que les fonctions cellulaires rénales arrivent à extinction par suite de la tendance qu'à le métabolisme hydro-carboné à tomber

à 0 et donc à déterminer une mauvaise nutrition cellulaire. Il se produirait d'abord l'abolition du pouvoir concentrateur du rein et ensuite l'abolition de l'excrétion aqueuse. Si l'intervention insulinique se produit avant l'abolition de l'expression aqueuse, le traitement agit et rétablit la fonction, mais si la thérapeutique intervient lorsque l'abolition de l'excrétion aqueuse s'est fait, les troubles restent irréversibles et l'insuline n'agit plus (Lorant). V. Noorden et Isaac, Begg (1929) Strothmann (1928), Lawrence (1930) pensent que les lésions rénales sont dues à la chute de la T. A. et à la déhydratation qui provoque le ralentissement de la circulation et, partant la mauvaise nutrition du parenchyme rénal. Ils posent également l'indication de réhydrater ces malades pour palier à l'insuffisance rénale.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

M. Bre..., receveur d'autobus, âgé de 39 ans est hospitalisé à la Pitié, salle Vulpeau, le 16 avril 1936 à 7 h. 30. Profondément asthénisé, il répond difficilement aux questions qu'on lui pose ; son interrogatoire permet néanmoins d'établir qu'il s'agit d'un diabétique ayant déjà reçu un traitement insulinaire mais il a fait de fréquents écarts de régime et il n'a pas pratiqué régulièrement ses injections d'insuline. Les urines recueillies à ce moment contiennent du sucre, *mais présentent une réaction du Gerhardts négative* et une *réaction de Denigès très légère*. Rassuré par cet examen, l'interne de garde ne prescrit pas d'insuline, mais seulement 12 cc. de solucamphre.

A 8 h. 30, on constate une respiration ample et bruyante. Bien que les urines donnent toujours une réaction de Gerhardts négative, on injecte 40 unités d'insuline après avoir prélevé une certaine quantité de sang.

L'examen de celui-ci fournit les résultats suivants :

Glycémie 10 gr. 80

Urée 2 gr. 10,

Réserve alcaline 7 vol. 7 de CO_2 %

Acétone 0 gr. 268

Acide B. oxybutyrique 1 gr. 125

Chl. plasmatique 2 gr. 96

Chl. globulaire 1 gr. 28

Réaction de Wassermann négative

Réaction de Hecht négative

Réaction de Kahn négative.

Les urines correspondant au prélèvement sanguin contiennent par litre :

Glucose	38 gr.
Acétone + acide diacétique	0 gr. 34,
Acide B. oxybutyrique	2 gr. 23,
Albumine	0 gr. 46,
Urée	8 gr.
Chlorure de sodium	0 gr. 47.

A 9 h. 30, l'asthénie et la torpeur sont toujours aussi marquées. Le malade repose dans le décubitus, déplaçant très difficilement la tête quand on l'interroge ; les yeux ouverts il semble comprendre les questions posées, mais il répond très péniblement et par monosyllabes.

La respiration, ample et suspicieuse, revêt le type classique de Kussmaul ; on ne note aucune odeur spéciale de l'haleine.

Les extrémités (nez, oreilles, mains, pieds) sont refroidies et fortement cyanosées, la bouche et les muqueuses sont sèches ; la pression des globes oculaires montre une légère diminution de la tension de ceux-ci. Le poulx, rapide et mou, bat à 132 ; la tension artérielle est abaissée 12-9, 5 ; l'exploration cardio-pulmonaire ne décèle aucune lésion.

Il n'existe ni diarrhée ni vomissements ; l'abdomen est souple et indolore à la palpation.

Les pupilles en légère mydriase, réagissent à la lumière ; les réflexes tendineux des membres inférieurs sont faibles ; le réflexe cutané plantaire se fait en flexion.

La température enfin est subnormale.

Traitement :

50 unités d'insuline par voie intraveineuse.

Sucre 15 gr.

Bicarbonate de soude

Camphre en injections

Digitaline (au 1/1000 15 gouttes

Sérum glucosé 500 cc.

A 10 h. 30, la torpeur et la somnolence sont plus prononcées, mais le malade réagit néanmoins aux fortes excitations extérieures.

La tachycardie s'est accentuée : 136, et la tension artérielle s'est abaissée : 8, 5.

La glycosurie persiste et la réaction de Gerhardts reste toujours négative.

Traitement :

10 unités d'insuline (voie intra-veineuse)

Sucre 10 gr. + jus d'orange.

A 11 heures, on note une augmentation de la cyanose et un nouvel abaissement de la tension artérielle : 5,5-3. La glycémie est toujours très élevée et la réserve alcaline reste à un chiffre très bas ; le taux des corps acétoniques sanguins a, par contre, sensiblement baissé.

Glycémie 10 gr. 19

Urée sanguine 2 gr. 35

Réserve alcaline 9 volumes

Acétone + acide diacétique 0 gr. 16

Acide B. oxybutyrique 0 gr. 45.

Les urines contiennent 40 gr. de glucose et 10 gr. 75 d'urée par litre : la réaction de Gerhardt est négative et la réaction de Denigès très légèrement positive.

Traitement :

50 unités d'insuline

Sucre : 15 gr. + jus d'orange

Adrénaline 1 mgr. (voie buccale).

A midi l'état est stationnaire ; on ne note aucune amélioration malgré les injections répétées d'insuline et le pronostic reste des plus graves.

Traitement :

50 unités d'insuline

Sucre : 15 gr. + jus d'orange

Camphre en injections

Adrénaline : 1 /2 mgr. (voie buccale).

A 13 h. et à 13 h. 30, on répète l'injection de 50 unités d'insuline suivie chaque fois de l'ingestion d'un jus d'orange. A 14 h., le malade est sensiblement dans le même état : son pouls est mieux frappé et bat à 128. La tension artérielle a remonté légèrement 11-7,5.

La glycémie et l'azotémie se maintiennent à un taux sensiblement identique, la réserve alcaline s'élève progressivement, mais reste encore au dessous de 20.

Glycémie 10 gr. 17

Urée sanguine 2 gr. 50

Réserve alcaline 16 vol. 3.

Les urines, toujours albumineuses, contiennent 40 gr. 63 de glucose et 11 gr. 50 d'urée par litre ; la réaction de Gerhardts est négative.

Traitement :

50 unités d'insuline

Jus d'orange.

A 14 h. 30, à 15 h., à 15 h. 20, à 15 h. 40, à 16 h. et à 16 h. 20, on applique le même traitement :

50 unités d'insuline

Jus d'orange.

On prescrit en outre à 16 h. :

Solution de digitaline (au 1/1000) 15 gouttes

Adrénaline 1/2 mgr.

Pour la première fois apparaît à 16 heures un vomissement. A 16 h. 40, la respiration reprend son rythme normal, et le pouls est un peu moins rapide : 120.

L'examen du sang, pratiqué à ce moment, montre un relèvement très net de la réserve alcaline, mais un chiffre toujours très élevé de la glycémie ; le taux du chlore plasmatique et du chlore globulaire s'élève légèrement, mais reste toujours au-dessous de la normale.

Glycémie	9 gr. 24
Réserve alcaline	36 vol. 9
Acétone	0 gr. 201
Acide B. oxybutyrique	0 gr. 637
Chlore plasmatique	3 gr. 05
Chlore globulaire	1 gr. 39

Les urines contiennent toujours de très nombreux cylindres granuleux, de l'albumine et du sucre ; la réaction de Gerhardt est négative.

Glucose	50 gr. 53
Albumine	0 gr. 60
Acétone + acide diacétique	0 gr. 19
Acide B. oxybutyrique	0 gr. 49
Urée	12 gr.
Chlorures	0 gr. 58

Traitement :

50 unités d'insuline

1 jus d'orange.

A 17 h. 40, l'état de cyanose est toujours très marqué le pouls est très accéléré : 180, difficile à prendre.

Traitement :

100 unités d'insuline

Coramine.

A 18 heures le pouls est un peu moins rapide : 120, et la tension artérielle à 5-3; par ailleurs le malade conserve le même état de somnolence et d'asthénie. On décide d'ajouter à l'insuline et aux tonicardiaques le sérum chloruré hypertonique, car on a à ce moment le résultat de l'examen sanguin du matin.

Traitement :

50 unités d'insuline

Ouabaïne : 1/4 de mgr. (injection intra-veineuse)

Sérum chloruré hypertonique à 20 % : 15 cc. (injection intraveineuse).

A 19 heures et à 19 h. 30, la tachycardie se maintient au même taux : 118 et la tension artérielle se relève légèrement : 8-5. Le malade est moins somnolent et répond à quelques questions.

Traitement :

Jus d'orange

50 unités d'insuline.

A 20 heures un électrocardiogramme est pratiqué par le Docteur Lenègre qui très aimablement est venu à cette heure tardive prendre les traits.

Il montre une tachycardie régulière à 120 de type sinusal (onde auriculaire P. constamment bien visible), avec des modifications légères du complexe ventriculaire. En dérivation I bas voltage de l'onde R dont le sommet est émoussé, et dont la branche descendante est infléchie. Dans les 3 dérivations raccourcissement du seg-

ment ST, curviligne et déformé, et raccourcissement de l'espace P.T.

Donc, modifications légères de l'électrocardiogramme de constatation courante dans les tachycardies.

A 20 h. 30, l'état clinique reste stationnaire. La glycémie est à un taux nettement moins élevé; la réserve alcaline poursuit son relèvement; l'urée se maintient à un chiffre sensiblement identique; la chlorémie plasmatique et globulaire est encore au-dessous de la normale.

Glycémie	5 gr. 37
Urée sanguine	2 gr. 5
Réserve alcaline	43 vol. 6
Chlore plasmatique	3 gr. 37
Chlore globulaire	1 gr. 72.

Les urines sont toujours glycosuriques; la réaction de Gerhardt est négative et la réaction de Denigès, très légère.

Glucose	10 gr. 65
Albumine +	
Acétone + acide diacétique	0 gr. 23
Acide B. oxybutyrique	1 gr. 07
Urée	13 gr.

Traitement :

50 unités d'insuline

Jus d'orange

Camphre en injections

A 21 h., à 21 h. 30, à 22 h. et à 22 h. 30 on applique le même traitement insulinique.

50 unités d'insuline

Jus d'orange.

On injecte en outre à 22 h., 1 / 4 de mgr. d'onabaine.

A 23 heures l'examen sanguin montre que la glycémie et la réserve alcaline n'ont guère varié ; la chlorémie est légèrement plus élevée :

Glycémie	5 gr. 01
Urée	2 gr. 10
Réserve alcaline	41 vol. 7
Acétone	0 gr. 106
Acide B. oxybutyrique	0 gr. 145
Chlore plasmatique	3 gr. 46
Chlore globulaire	1 gr. 77.

Les urines ne peuvent être examinées, car il est impossible d'en recueillir quelques centimètres cubes, même par sondage.

Traitement :

50 unités d'insuline

1 jus d'orange

Camphre en injections.

Le traitement insulinique est poursuivi sans interruption jusqu'à 6 heures, à raison de 50 unités par injection à 24 heures et à 1 heure, puis de 20 unités toutes les heures, de 2 heures à 6 heures.

Il n'est plus possible de pratiquer l'étude des urines

car le sondage vésical, à 2 heures et à 6 heures, ne ramène aucun liquide.

Le malade succombe à 6 h. 30, malgré l'injection de 1470 unités d'insuline en moins de 24 heures.

LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUE. — *Aspect macroscopique.* — Les deux reins sont très légèrement hypertrophiés, pesant chacun 150 gr.

Ils se décortiquent facilement ; à la coupe, la substance médullaire est jaune pâle.

Le cœur ne présente aucune lésion valvulaire, ni aucune altération apparente du myocarde. Poids 280 gr. Le poumon gauche (350 gr), apparaît moins volumineux que le droit (600 gr) ; son parenchyme prend un aspect très particulier que l'on peut comparer à celui du caoutchouc mousse.

A la coupe un peu de spume s'écoule des grosses bronches ; les vaisseaux sont dilatés et contiennent dans leurs cavités des caillots plus ou moins volumineux.

Le foie (1850 gr.) et la rate (70 gr.) sont d'apparence normale.

L'estomac est le siège de suffusions hémorragiques étendues de sa muqueuse.

Le pancréas, l'hypophyse, et le corps thyroïde ne présentent aucune altération microscopique.

On ne note enfin aucune lésion cérébrale.

Aspect microscopique. — Reins : On constate en

certaines endroits des hémorragies intra-glomérulaires, le glomérule lui-même étant peu touché ; il existe une légère sclérose autour de la membrane de Bowman. Sclérose peritubulaire extrêmement marquée, relativement jeune, mais généralisée et encerclant presque tous les tubes. Certains tubes semblent présenter des lésions d'homogénéisation, mais on ne peut l'affirmer, étant donné l'intensité des lésions cadavériques.

Poumons : Emphysème pulmonaire avec lésions congestives et œdémateuses intenses.

Pancréas : Très bon état de conservation. Importante congestion des capillaires, avec raréfaction des îlots de Langerhans qui apparaissent petits.

Foie : Dégénérescence granulo-graisseuse extrêmement importante et étendue. Les cellules hépatiques sont bourrées de graisse.

Rate : Congestion assez marquée des cordons de Billroth avec raréfaction des corpuscules de Malpighi.

Hypophyse : Forte congestion de la zone glandulaire, présence de gros kystes colloïdes dans le lobe intermédiaire.

Thyroïde : Vésicules assez irrégulières et très irrégulièrement chargées de substance colloïde ; quelques-unes sont vides.

Surrénales : Presque dépourvues de corps gras ; forte éosinophilie dans la zone fasciculée.

Ce cas permet quelques observations intéressantes tant du point de vue clinique que pathogénique.

Cliniquement, il s'agissait d'un coma qui n'était pas absolument complet puisqu'on pouvait obtenir des réponses aux questions posées.

La glycosurie n'était pas très importante mais par contre la glycémie était très élevée : 10 gr. 80.

D'autre part il y eût un symptôme qui manqua pendant toute l'évolution, c'est la réaction de Gerhardt

Pourtant dans le sang le taux des corps cétoniques fut bien élevé.

La réserve alcaline fut également extrêmement basse à 7 vol. 7 de CO₂ %.

Ce malade a été activement traité dès le début et cependant a succombé.

Doit-on incriminer le cœur ? Il semble difficile d'incriminer des accidents cardiaques puisque l'électrocardiogramme donne à ce sujet des renseignements importants.

Le rein peut-il être mis en cause ? L'urée sanguine s'est maintenue élevée à 2 gr., mais l'azotémie est très fréquente au cours du coma diabétique.

L'étude anatomo-pathologique des reins a montré des lésions de néphrite chronique mais a permis également de se rendre compte que l'état de l'organe n'était pas très fortement atteint ; le trouble fonctionnel rénal étant d'ailleurs loin d'être toujours proportionné à l'intensité de la lésion anatomique.

De même on peut objecter que des sujets atteints de

coma diabétique ont pu guérir même lorsque l'azotémie est fortement montée au cours de la crise comateuse.

Une lésion qui a pu intervenir dans l'insulinorésistance pour une part, c'est la lésion hépatique caractérisée par le gros dépôt de graisse dans les cellules hépatiques.

Le malade s'est montré certainement insulino-résistant car il a reçu de fortes doses d'insuline (1470 unités en moins de 24 heures) à temps et malgré cela l'issue fatale n'a pu être évitée.

Un autre point particulier à signaler est l'action du chlorure de sodium. Un traitement hyperchloruré a été institué en présence de la forte diminution des chlores sanguins.

La médication chlorurée a eu pour effet de faire monter le chlore plasmatique de 2 gr. 96 à 3 gr. 95 et ensuite à 3 gr. 37 et le chlore globulaire de 1 gr. 28 à 1 gr. 39 et puis à 1 gr. 72 (taux sensiblement normal). Or cette tendance vers la normale du chlore sanguin n'a nullement amélioré l'azotémie et le malade a succombé.

Ceci va à l'encontre des théories de Blum reprises par Chabanier qui parlent « des résultats remarquables qu'a permis d'obtenir la rechloruration dans le coma diabétique dont elle a transformé le pronostic ».

Les effets heureux obtenus par la rechloruration ne

sont pas généraux. Si la rechloruration coïncide parfois avec des améliorations, le fait ne se produit pas toujours et il faut se garder d'une généralisation qui constitue une grave erreur.

Observation n° 2

Le 7 mars 1930, entre dans notre service de l'Hotel-Dieu, M. H... malade de 32 ans que nous suivons depuis octobre 1924 pour son diabète.

Il avait été hospitalisé à cette époque, car depuis 3 mois il était atteint d'asthénie intense et présentait un amaigrissement important; il avait en outre la triade classique : polyphagie, polydypsie, polyurie; on constate de la glycosurie et l'excrétion des corps acétoniques. Pendant le mois de son séjour à l'hôpital à la suite d'une cure insulinique, la glycosurie et l'excrétion des corps acétoniques disparaissent; le régime comprend : 200 gr. de pommes de terre, 100 gr. de pain 700 gr. de légumes verts, 4 œufs, 40 gr. de beurre et 300 gr. de viande.

De novembre 1924 à février 1926, la glycosurie n'apparaît plus que de manière intermittente, le poids augmente de 8 kgr.

Le 18 avril 1926 il n'a plus de glycosurie avec un régime comprenant comme glucides : 300 gr. de pain et 200 gr. de pommes de terre. Les réactions de Gerhardt et de Denigès sont négatives.

Deux jours après, par l'épreuve de la division des urines, on lui trouve du sucre dans chaque échantillon, le régime étant resté le même, pas d'acétone, poids 57 kg 700

On réduit son régime à 200 gr. de pain et 200 gr. de pommes de terre, et, 8 jours après, il n'a plus de glycosurie que dans deux échantillons des urines fractionnées de 24 heures, mais son poids a légèrement diminué : 57 kgr. 100.

Le 15 octobre avec 300 gr. de pain et 200 gr. de pomme de terre, la glycosurie est minime dans deux échantillons des urines divisées.

Le 15 novembre, avec 400 gr. de pain et 200 gr de pommes de terre, il y a encore de la glycosurie, mais les réactions de Gerhardt et de Denigès sont négative.

De novembre 1926 à janvier 1928, il suit à peu près le même régime.

Le 16 janvier 1928, glycosurie avec 50 gr. de pain et 200 gr. de pommes de terre.

Le 6 février présentant avec le même régime de la glycosurie, on le met au régime strict (sans glucides), mais 8 jours après, il avait toujours de la glycosurie avec une réaction de Denigès positive.

Devant cette petite manifestation d'acidose on prescrit au malade un régime de 200 gr. de pommes de terre, et chaque jour il reçoit en outre une injection de 20 unités d'insuline.

Dix jours après le 23 février avec un régime strict + 200 gr. de pommes de terre et 20 unités d'insuline il n'y a plus de glycosurie, pas d'acetonurie.

Il y a donc eu amélioration, et celle-ci sera confirmée ensuite puisque le 5 mars 1928, avec 250 gr. de pommes de terre et 20 unités d'insuline, il n'y a ni sucre ni acide diacétique dans les urines, et que le 15 mars, avec 200 gr. de pommes de terre, ses réactions urinaires sont négatives et ceci sans qu'il ait reçu de l'insuline.

Pendant plus d'un an, il suit un régime avec une ration quotidienne de 200 gr. de pommes de terre, qu'il réduit vers la fin avril 1929 à 100 gr.

Le 13 mai 1929 avec ce régime il n'a pas de glycosurie ; les réactions de Gerhardt et de Denigès sont négatives. On lui augmente alors sa ration d'hydrates de carbone, soit 200 gr. de pommes de terre. La glycosurie réapparaît après cette augmentation, et de lui-même le malade réduit ses féculents à 100 gr. de pommes de terre. Il a néanmoins du sucre dans les urines sans acide diacétique.

Son état général n'est pas satisfaisant, il se plaint de transpirations fréquentes il est asthénique ; aux environs du 13 mai, son poids est de 61 kg.

Le 22 mai, il est mis 24 heures au régime strict, sans hydrate de carbone. Il a de la glycosurie, une réaction de Gerhardt négative, une réaction de Denigès très

légèrement positive. Son poids baisse à 58 kgr. 200, sa tension artérielle est de 10-7 ; les poumons, le cœur, sont normaux.

On lui prescrit alors 200 gr. de pommes de terre en plus de sa ration de protides et lipides.

Le 3 juin 1929, avec ce régime, il n'a que de la glycosurie, mais pas d'acétomine. Un métabolisme basal fait à jeun et après prise de glucose est normal.

On décide de lui refaire de l'insuline, et pendant 9 mois il en subira chaque jour une injection.

Du 3 au 17 juin 1929, on lui prescrit 20 unités chaque matin, mais n'ayant pas une glycosurie constante avec 200 gr. de pommes de terre, on lui fait quand il a de la glycosurie 20 unités et les jours où il n'a pas de glycosurie 10 unités seulement. Il n'a pas de phénomènes d'intolérance.

Du 17 juin au 1^{er} juillet, il y a diminution du coefficient d'assimilation des glucides puisque, avec une ration de 200 gr. de pommes de terre et une injection quotidienne de 30 unités d'insuline, il a des traces de sucre dans les urines ; les réactions de Gerhard et de Denigès sont négatives.

Du 1^{er} juillet au 20 août, il subit le même traitement la glycosurie existe certains matins ; son poids augmente de 1 kgr. 500.

On lui fait le même traitement du 20 août au 18 octobre 1929.

Le 18 octobre, un dosage effectué dans les urines donne sucre : 8 gr. 6 par litre et 26 gr. par 24 heures ; acétone : 0, 04 par litre et 0, 12 gr. par 24 heures ; acide B. oxybutyrique : 0, 19 par litre et 0, 57 gr. par 24 heures.

Le 28 octobre, avec le même régime : sucre +, Gerhardt 0 ; Denigès 0 ;

On met le malade à 35 unités d'insuline.

Le 6 novembre avec le même régime et les 35 unités un dosage d'urines donne : sucre 7 gr. par litre et 18 gr. par 24 heures, acétone : 0, 07 gr. par litre et 0, 18 gr. par 24 heures ; acide B. oxybutyrique : 0, 29 par litre et 0, 73 par 24 heures.

Bien que la dose d'insuline soit augmentée et que le régime n'ait pas été modifié, l'acétone et l'acide B-oxybutyrique augmentent.

Du 6 au 14 novembre, avec le même traitement, il n'y a pas de sucre dans les urines.

L'amélioration qui existe alors est si manifeste que le 15 novembre, avec 30 unités, un accident d'intolérance survient et oblige notre patient à entrer à l'hôpital. Ces incidents ont débuté dans l'après-midi, brusquement par une douleur subite de la cuisse gauche il y a alors impotence fonctionnelle, sensation douloureuse de la région dorsale, asthénie généralisée quelques nausées sensation de froid, un peu d'oppression et de gêne respiratoire ; mais pas de sensation de faim, pas de sueurs, pas de lipothymie.

Bien qu'il fût peu soulagé par l'ingestion de sucre et qu'il ait eu un léger syndrome colitique avec selles diarrhétiques et température de 38°, il semble logique d'incriminer l'insuline.

D'ailleurs ces symptômes s'améliorent rapidement le lendemain 16 novembre il n'y a plus de douleurs ni d'asthénie : la température est normale, les urines n'ont pas de sucre, mais la réaction de Denigès est positive.

Le cœur est normal, le pouls à 80, la tension artérielle à 10-8, la respiration normale sans kussmaul : l'exploration du système nerveux est négative.

Le 16 novembre, avec 60 gr. de pain, 200 gr. de pommes de terre et 30 unités d'insuline, il y a du sucre, mais les réactions de Gerhardt et de Denigès sont négatives.

Le 17 novembre on supprime l'insuline dans la journée. Les résultats urinaires sont identiques.

Le 18 novembre, il reçoit 10 unités, avec 60 gr. de pain et 200 gr. de pommes de terre.

Après huit jours on augmente l'insuline à 20 unités ; le régime est le même ; le sucre urinaire persiste.

Le 2 décembre survient une légère réaction locale au niveau d'une injection. Il y a toujours du sucre, sans acétonurie. On prescrit alors 30 unités d'insuline quotidiennes que le malade reçoit jusqu'en février 1930.

Le 14 février 1930, avec 30 unités d'insuline et un

régime comprenant 60 gr. de pain et 200 gr. de pommes de terre un dosage urinaire donne : sucre 40 gr. par litre et 120 gr. par 24 heures, acétone 0, 45 gr. par litre et 1, 35 gr. par 24 heures ; acide B. oxybutyrique : 1,53 gr. par litre et 4, 59 gr. par 24 heures.

Le 17 février, bien que suivant le même traitement, il est un peu fatigué et a du sucre et des réactions de Gerhardt et de Denigès positives. Son poids est peu modifié à 58 kgr. 400.

On lui augmente l'insuline, et du 17 au 28, il en reçoit chaque jour 40 unités. Il devrait suivre un régime de 200 gr. de pommes de terre et 60 grammes de pain, mais ne prend que les 60 gr. de pain. Il se sent très asthénisé. Les urines contiennent du sucre et les réactions de Gerhardt et de Denigès, très fortement positives traduisent une aggravation nette.

Le 1^{er} mars, on augmente encore l'insuline à 80 unités injectées en deux fois. Le régime comprend en glucides 160 gr. de pain et 100 gr. de pommes de terre. Dans les urines : sucre + ; Gerhardt : + et Denigès +
Le poids, non modifié : 58 kgr. 400.

Le 2 mars, il reçoit 40 unités d'insuline le matin et 50 le soir ; avec le même régime, il a du sucre et une accentuation des réactions de Gerhardt et de Denigès.

Le 3 mars, avec le même régime et 80 unités d'insuline, les réactions urinaires sont identiques. L'état reste stationnaire les 4 et 5 mars.

Le 6 mars, le traitement et les résultats sont identiques, mais le sujet est très asthénique et présente de la polyurie.

Le 7 mars, il entre à l'hôpital, car son état général reste très défectueux, malgré la médication insulinique. Il est très fatigué, déprimé, ses traits sont tirés, il se plaint d'insomnie, ainsi que d'agitation nocturne légère. Il est surtout très asthénisé, n'a pas d'appétit et souffre de douleurs épigastriques.

A l'examen, aucun signe particulier, sauf un point douloureux épigastrique assez net avec une contracture légère et une légère hypotonie des globes oculaires.

Il n'y a pas de respiration de Kussmanl. On fait ce jour 80 unités d'insuline ; le malade prend 100 gr. de pommes de terre, des légumes verts et de la viande en petites quantités. La glycosurie est positive et les réactions de Gerhardt et de Denigès le sont très fortement.

Le 8 mars, le malade est trouvé dans un état de somnolence très nette ; profondément abattu, il parle peu et avec effort, sa respiration n'est pas accélérée, mais légèrement suspicieuse, sans présenter toutefois le type véritable de la respiration de Kussmaul.

Il se plaint d'une douleur épigastrique violente et la palpation de cette région est douloureuse, révélant un peu de contracture. Le pouls est accéléré et faible, la température est basse à 36°4.

Les réactions urinaires montrent une forte glycosurie et des réactions de Gerhardt et de Denigès très positives. D'ailleurs un dosage pratiqué sur les urines de la journée donne 38 gr. 16 de sucre et 0,106 gr. d'acétone par litre.

Devant ces symptômes faisant redouter le coma, on applique un traitement insulinique intensif :

A 8 heures, 40 unités avec ingestion de 1 /2 litre de lait.

A 12 heures, 40 unités avec ingestion de 20 gr. de sucre

A 17heures, 40 unités avec ingestion de 20 gr. de sucre

A 19 h. 1 /2, 80 unités avec ingestion de 20 gr. de sucre.

A 22 heures, 80 unités avec ingestion de 20 gr. de sucre

A 24 heures, 40 unités.

Malgré ce traitement intense de 320 unités d'insuline le malade tombe dans un coma de plus en plus profond.

Le lendemain 9 mars, il est en plein coma diabétique typique, avec perte de connaissance complète, respiration de Kussmaul, hypotonie des globes oculaires. Par la palpation de l'épigastre, on peut réveiller une réaction de défense assez nette.

Les urines contiennent du sucre, la réaction de Gerhardt est positive.

On augmente les doses d'insuline :

A 7 heures, 60 unités avec 20 gr. de sucre en ingestion.

A 10 heures, 200 unités avec 20 gr. de sucre.

A 10 heures 1/2, 50 unités par voie intra-veineuse et 100 unités par voie sous-cutanée.

A 12 heures, 60 unités.

Il meurt dans le coma à 13 h. 1/2, bien qu'ayant reçu dans la matinée 470 unités d'insuline.

Un examen de sang fait à 9 heures le 9 mars donne :

glycémie : 11 gr. 58

Réserve alcaline : 17,8 vol.

Urée : 1 gr. 10.

NaCl plasma : 5,73 gr.

NaCl globules : 3,81 gr.

Les urines du même jour de 7 h. à 10 h. donnent :
sucre : 34 gr. par litre, acétone : 0,48 et ac. B. oxybutyrique : 2,98 gr.

Les urines recueillies de 10 h. à 13 h. donnent :
sucre : 38 gr., acétone : 0,45 gr., ac. B oxybutyrique : 2,52 gr.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Cette observation montre :

1° Un cas de diabète qui après une amélioration nette s'est aggravé progressivement et lentement malgré une médication insulinique prolongée.

2° En plein traitement insulinique s'est déclaré une crise de coma diabétique. Ce coma intéressant par son hyperglycémie très élevée (11 gr. 58) présentait une R.A. de 17,8 vol et une azotémie élevée (1,10 gr.). Cette azotémie coïncidait avec une chlo-

rémie plasmatique basse (5,73 gr. chlorures) mais avec une chlorémie élevée (3,81 gr. en chlorures) et on ne pouvait donc pas parler d'azotémie par hypochlorémie.

3° Le coma diabétique n'a pu être réduit par une médication insulinique intensive et *précoce*. Le malade a reçu 350 unités en 16 heures la veille et 370 unités en 6 heures le jour de la mort. Malgré cela, la glycémie était encore à 11 gr. 58, 4 heures avant la mort.

Il y a donc certainement insulino-résistance qui s'est manifestée par :

1° La survenue du coma chez un malade traité depuis de longs mois par l'insuline, sans qu'on puisse noter des fautes diététiques.

2° La résistance du coma diabétique à une médication insulinique intensive.

CONCLUSIONS

I. Depuis la découverte de l'insuline, le coma diabétique qui occupait la première place parmi les facteurs de mortalité du diabète, (60 % des cas), a reculé et ne représente actuellement que 30 % environ de cas de mort dans le diabète.

II. — La mortalité propre du coma diabétique est en recul encore plus sensible. Avant l'insuline presque la totalité des comateux mourrait et on ne connaît que quelques rares cas de guérison, tandis qu'actuellement seuls 28 à 30 % des malades ne peuvent être sauvés.

III. — Les causes de la mort dans le coma diabétique sont :

A. Le *traitement* trop tardif, défectueux ou inactif.

B. Les *complications* : 1° infectieuses (cœur et poumon) ; 2° cardio-vasculaires ; 3° rénales.

IV. — Les défauts du traitement consistent souvent en son institution trop tardive, parfois en insuffisance des doses d'insuline, rarement en insulino-résistance.

a) L'institution tardive du traitement permet sans doute au trouble profond métabolique de déterminer des lésions anatomiques irréductibles et malgré l'amélioration tardive du coma par l'insuline, l'évolution se fait vers la mort.

b) Le traitement avec des doses insuffisantes d'insuline est inactif et aboutit probablement à la formation des mêmes lésions anatomiques.

c) L'insulino-résistance constitue une cause rare de mortalité en elle-même, mais elle s'associe fréquemment avec d'autres *facteurs* pour déterminer la mort.

Elle est due à des causes diverses qui toutes interviennent en modifiant l'équilibre humoral de l'organisme diabétique.

L'insulino-résistance peut être due, théoriquement, soit à l'inactivation de l'insuline, soit à l'entrave apportée à l'action de l'insuline par l'exagération des différents mécanismes de contre-régulation du métabolisme glucidique.

V. — Les complications infectieuses déterminent fréquemment la mort dans le coma diabétique. Il s'agit le plus souvent de manifestations septicémiques graves, ayant déterminé le coma et constituant des facteurs de mortalité en elles-mêmes. Plus rarement des complications infectieuses pulmonaires surviennent

au cours de l'évolution d'un coma et aggravent le pronostic de celui-ci.

VI. — Les complications cardiaques sont une des causes les plus fréquentes de la mort dans le coma diabétique. On peut en général les éviter en traitant dès le début du coma par des toni-cardiaques.

Ces complications peuvent résulter, soit d'une lésion intrinsèque, primaire du myocarde, soit d'une lésion primitive des centres vaso-moteurs bulbaires due au trouble métabolique, qui entraîne secondairement de la vaso-dilatation périphérique d'abord et la défaillance du myocarde ensuite.

VII. — Les complications rénales constituent des facteurs rares de mortalité dans le coma diabétique. Elles sont à craindre surtout chez les comateux, dont le fonctionnement rénal était antérieurement atteint. Car chez ceux-là, les diverses substances toxiques résultant du métabolisme défectueux et éliminées brutalement au cours de l'état comateux détermineront des lésions graves et un trouble profond du fonctionnement rénal, incompatible avec la vie.

VIII. — Le pronostic du coma diabétique a été complètement modifié par la découverte de l'insuline. La mortalité pourrait facilement être abaissée encore si le malade était traité dès le début de l'état comateux.

Il reste cependant certains cas qui résistent à la médication insulinique. Il s'agit probablement là de cas complexes dans lesquels le manque d'insuline n'intervient pas où n'intervient qu'en partie.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de la Thèse,
F. RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABE u. TRENDELENBURG. — « Das Verhalten der Adrenalinsekretion bei der Insulinvergiftung », *Arch. F. Exp. Path.*, 103 : 73, 1924.
2. ABRAHAM u. ALTMANN. — « Über den hämorenalen Acetonindex bei komatösen u. nicht komatösen Diabetikern », *Klin. Wschr.*, 2419, 1927.
3. ACHARD. — « La tuberculose des diabétiques », *Progr. méd.*, 11 : 1217, 1930.
4. ALLAN, F.N.. — « Experimental studies in diabetes. Serie V. Acidosis », *J. met. Res.*, 3 : 775, 1923 et 4 : 189, 1923.
5. — « Diabetic acidosis and leucocytosis », *Am. J. med. Sc.*, 174 : 506, 1927.
6. ALLAN (F.N.) and SCHERER. — « Insulin resistance due to allergy », *Am. J. med. Sc.*, 185 : 815, 1933.
7. ALLAN (F.N.) and SHERILL. — « Clinical observations with insulin. I. The use of insulin in diabetic treatment », *J. met. Res.*, 2 : 803, 1922.
8. ALLAN (F.N.) and WISHART. — « Acidosis and administration of acetone bodies and related acids », *J. met. Res.*, 6 : 229, 1924.
9. AMBARD, MERKLEN et col. — « Diabète grave chez la femme enceinte et diabète congénital chez l'enfant. Considérations sur des lésions définitives secondaires à une acidose transitoire », *B. Soc. med. H. de Paris*, 547, 1925.

10. ANSELMINO (K.J.) u. HOFFMANN (F.). — « Über die Beteiligung der Hypophyse an der Entstehung des menschlichen Diabetes mellitus », *Zsch. klin. Med.*, 129 : 24-51, 733-738, 1935-1936.
11. ARGY. — « Hyperglycemia (1,71 %) with coma, absence of acetone in urine », *Boston Med. J.*, 193 : 1236, 1925.
12. ARNDT. — « Insulin und Cholesterin », *Arch. f. exp. Path.*, 119 : 254, 1927.
13. ARNOLDI und. COLLAZO. — « Blutzucker u. Blutfett », *Zschr. exp. Med.*, 40 : 323, 1924.
14. ATCHLEY, LOEB, etc.. — « On diabete acidosis. A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy (, *J. clin. invest.*, 12 : 297, 1933.
15. BACHMANN (S.E.). — *Le rein des diabétiques*, Thèse, Paris, 1936.
16. BAKER. (Th. W.). — « A clinical survey of one hundred and eight consecutive cases of diabetic coma », *Arch. int. med.*, 58 : 373-406, 1936.
17. BARNES. — « Untersuchungen komatöser und prekomatöser Zustände bei Diabetes mit der biologischen Leukocytenkurve », *Zschr. klin. Med.*, 105 : 102, 1927.
18. BARTOCHI (W.). — « L'insuline exerce-t-elle une action directe sur les artères coronaires » ? *C. R. Soc. Biol. Paris*, 123 : 567-568, 1936.
19. BEGG and CLARKE. — « Anuric diabetic coma », *Lancet*, 69, 1925.
20. BENNHOLD. — « Über das coma diabeticum », *Zbl. inn. Med.*, 881, 1929.
21. BERHAUSEN u. WULLENWEBER. — « Nachuntersuchungen an mit Insulin behandelten Diabetikern », *Munch. med. Wschr.*, 1555, 1931.

22. BERNARD (Et.) et GUILLAUMIN. — « Coma diabétique guéri par l'insuline suivi d'un coma azotémique mortel », *B. Soc. med. H. de P.*, 330-336, 1933.
23. BERTRAM. — « Die Bedeutung der Acidose u. Alkalose f. den Kolehhydratstoffwechsel », *Zsch. klin. Med.*, 43 : 407, 1924.
24. — « Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum », *Erg. inn. Med. U. Kindkrh.*, 43.258-365, 1932.
25. BICKEL (G.). — « Considérations sur le traitement du coma diabétique », *Schw. med. Wschr.*, 1120-1122, 1934.
26. BINNGOLD. — « Die Acetonkörper in ihrer klinischen Bedeutung », *Munch. Med. Wschr.*, 1071, 1931.
27. BLACK (P.T.). — « The inactivation of insulin by normal and diabetic blood », *Brit. J. Exp. Path.*, 14 : 318-322, 1933.
28. BLIX. — « Studien über diabetische Lipämie », *Acta med. scand.*, 64 - 142, 1926.
29. BLOTNER. — « Coronary disease in diabetes mellitus », *New Engl. med. J.*, 203 : 709, 1930.
30. BLUM (L.). — Histoire clinique et thérapeutique du coma diafétique », *XII^e Congrès franç. méd. Lyon*, 1911.
31. — « Symptomatologie u. Therapie des Coma diabeticum », *Erg. inn. Med.*, 442, 1913.
31. BLUM, GRABAR et THIERS. — « Teneur des organes en chlore et en sodium dans le coma diabétique. Contribution à la physio-pathologie du coma diabétique », *B. Soc. Biol. Paris*, 96 : 643, 1927.
33. BLUM, GRABAR et VAN CAULAERT. — « L'azotémie par manque de sel », *Presse méd.*, 1411-1413, 1928.
34. BLUM et SCHWAB. — « Le traitement du diabète sucré par l'insuline », *Presse méd.*, 638, 1923.

35. BOCK-FIELD and ADAIR. — « The acid-base equilibrium in diabetic coma, being a study of 500 cases, treated with insulin », *J. Met. Res.*, 4 : 27, 1923.
36. BODEN, DETERMANN u. WANKELL. — « Klinische und experimentelle Studien über den Antagonismus Insulin-Adrenalin », *Klin. Wschr.*, 1761, 1926.
37. BOGER A.U.H. WENDT. — « Schwere Hämaturie unter dem bilde einer Nierensteinkolik im Coma diabeticum », *Med. Klin.*, 1243, 1933.
38. BOHN. — *Die Azidosemessung beim Zuckerkranken in der ärztlichen Praxis.*
39. BOLDYREFF (E.B.) and STEWART (J.F.). — « Vagus control of pancreatic function. Experimental insulin resistance », *J. of Pharmac.*, 46 : 407-1932.
40. BOLLER (R.) UIBERRACK (K.). u. FALTA (W.). — « Über die humorale Natur der Insulinresistenz », *Wien. Arch. inn. Med.*, 25 : 25-40, 1934.
41. BOOTHBY and WILDER. — « Insulin studies », *Med. clin. north Am.*, 7 : 53, 1923.
42. BOPP (W.). — « Ein fall von diabetischen und urämischen Koma », *Dtsch. med. Wschr.*, 218, 1935.
43. BORNSTEIN u. HOLM. — « Ein Fall von Vergiftung eines gesunden Menschen mit Insulin », *Dtsch. med. Wschr.*, 503, 1924.
44. BORST. — « Urämie durch Kochsalzmangel », *Z. klin. Med.*, 117 : 571, 1930.
45. BOULIN (R.). — « Les facteurs de mortalité dans le coma diabétique », *Gaz. méd. de France*, 713-715, 1933.
46. BOULIN (R.) et BALMUS. — « Les troubles cardiaques provoqués par l'insuline », *Médecine*, 554-558, 1934.
47. BREMS u. HOLTEN. — « Über die Blutdrucksteigerung und einige sogenannte hypoglykämische Symptome nach Insulininjektionen », *acta med. scand.*, 72 : 571, 1930.

48. BROOKFIELD (R.W.) and CORBETT (H.W.). — « Diabetes mellitus in association with degeneration of suprarenal gland », *Brit. med. J.*, 231-232, 1934.
49. BRUNTON. — « Relation of the blood urea to diabetic coma and to duration of diabetes mellitus », *Brit. med. J.*, 665, 1924.
50. — « The Blood urea and its estimation in diabetes mellitus », *Quart. J. med.*, 18 : 241, 1925.
51. BUCKLEY (O.B.). — « The effect of subcutaneous injections of trypsin on the blood-sugar and on insulin action » *Brit. J. exp. Path.*, 14 : 57-62, 1933.
52. BUDINGEN. — « Insulin und Herzfunktion », *Zbl. Herz-krkh.*, 215-231, 1925.
53. BUDINGEN. — « Ernährung u. Stoffwechselstörungen im Herzen », *Zschr. f. Herz. und Gefäss. krkh.*, 17 : 215, 1925.
54. BUISSON (P.). — « Les complications nerveuses du diabète », *Marseille méd.*, 2 : 274-288, 1935.
55. BULOW u. HANSEN. — « Diabetische Ketonämie », *Acta med. scand.*, 26 Suppl. 77 et 72 : 399, 1930.
56. BURGER u. CRAMER. — « Über den hepatischen Angriffspunkt des Insulins. Die primäre paradoxe Insulinhyperglykämie », *Zschr. exp. Med.*, 65 : 487, 1929.
57. BURGER u. BENMER. — « Diabetes und Lipämie », *Z. exp. Path.*, 13 : 362, 1913.
58. BYROM (F.B.). — « The fluid factor in the treatment of neglected diabetic coma », *Lancet*, 446-448, 1934.
59. CAMPBELL. — « Ketosis, acidosis and coma treated by insulin », *J. met. Res.*, 2 : 605, 1922.
60. CANNON, MC IVER, BLISS. — « Studies on the conditions of activity in endocrine gland. XIII. — A sympathetic and adrenal mechanism for mobilizing sugar in hypoglycemia », *Am. J. Physiol.*, 69 : 46, 1924.

61. CHABANIER (H.). — *Du rôle du rein dans le diabète*, Thèse, Paris, 1925.
62. CHABANIER, LEBERT, LOBO ONELL et LUMIÈRE. — « Du traitement du coma diabétique », *Presse méd.*, 86, 1927.
63. CHABANIER, LOBO ONELL et LELU. — « Sur le mécanisme et le traitement du coma diabétique », *Presse méd.*, 1401, 1936.
64. CHAMBERLAIN. — « The significance of cholesterol in physiology and pathology. A consideration of selected problems », *J. of Physiol.*, 69 : 7, 1930.
65. CHANG, HARROP and SCHAUB. — « The circulatory blood volume in diabetic acidosis », *J. clin. invest.*, 5 : 407, 1928.
66. CHRISTENSEN u. HOLST. — « Drei Fälle von Coma diabeticum, kompliziert mit Azotämie in einem Fall überdies mit Gravidität », *Zschr. klin. Med.*, 111 : 88, 1929.
67. CLAY and LAWRENCE. — « An insulin resistant diabetic », *Brit. med. J.*, 697, 1935.
68. CORKILL (A.B.), MARKS and WHITE. — « Relation of the pituitary gland to the action of insulin and adrenalin », *J. of Physiol.*, 80 : 193, 1933.
69. CRUICKSHANK and PROSAD. — « The action of insulin in the free muscle sugar of the normal and diabetic heart », *J. Ind. Med. res.*, 16 : 473, 1928.
70. CRUICKSHANK and SHRIVASTAVA. — « The action of insulin on the storage and utilization of sugar by isolated normal and diabetic heart », *Am. J. Physiol.*, 92 : 144, 1930.
71. CSAPO u. KERPEL-FRONIUS (E.). — « Beiträge zur Frage des diabetischen Komas », *Zschr. exp. Med.*, 91 : 502, 1933.

72. CSEPAI. — « Über die Bestimmung der Adrenalin-empfindlichkeit », *Klin. Wschr.*, 2170, 1923.
73. CSEPAI u. WEISS. — « Über den Kardiovasculäre Antagonismus von Insulin u. Adrenalin », *Klin. Wschr.*, 1497, 1924.
74. CURTIS and DIXON. — « Extreme hyperglycemia in diabetic coma with recovery », *J.A.M.A.*, 90 : 1115, 1928.
75. CYR (JULES). — « De la mort subite ou très rapide dans le diabète », *Arch. gen. med.*, 641-658, 1877 et 37-55, 1878.
76. DAVID. — « Insulin und coma diabeticum », *Ther. Gegenw.*, 56 : 1928.
77. DEROT (M.). — « Le collapsus cardiaque chez les diabétiques », *Gaz. Méd. France*, 801, 1935.
78. DETRE. — « Zuckerkrankheit u. Blutbild », *Zschr. kli. Med.*, 107, 319, 1928.
79. DILLOB, RIGGS and DYER. — « Cerebral lesions in uncomplicated fatal diabetic acidosis », *Am. J. Med. Sc.*, 192 : 360, 1936.
80. DINKIN (L.). — « Cardiovasculäreschädigungen und Urämie beim Coma diabeticum », *Klin. Wschr.*, 1330, 1927.
81. DODDS and ROBERTSON. — « The relation of acetoacetic acid to diabetic coma and cause of death », *Lancet*, 852, 1930.
82. DUNNER, OSTERTAG, THANNHAUSER. — « Klinik u. pathologische Anatomie der chronischen Insulinvergiftung an Tieren », *Klin. Wschr.*, 1054, 1933.
83. EH RMANN (R.). — « Über experimentelles Koma », *Zschr. klin. Med.*, 72 : 496, 1911.

84. — « Über das Coma diabeticum », *Berl. klin. Wschr.*, II et 65, 1913.
85. — « Über cardiovasculäre Symptome und ihre Therapie bei diabetische Coma und Präcoma », *Berl. klin. Wschr.*, 1423, 1913.
86. — « Diabetes und Nieren », *Klin. Wschr.*, 1746, 1930.
87. EHRMANN u. JACOBY (A.). — « Über Blutungen beim mit Insulin behandelten Komafällen », *Klin. Wschr.*, 2151, 1925.
88. ELLMERR u. SCHEPPS. — « Beiträge zur Kenntnis und Messung der diabetischen Azidose », *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 162 : 144, 1928.
89. ENGEL (R.). — « Insulinrefraktärer Diabetes bei schwerem Leberschaden », *Klin. Wschr.*, 1682, 1934.
90. EPPINGER u. SCHURMEYER. — « Über den Kollaps und analoge Zustände », *Klin. Wschr.*, 777, 1928.
91. FAHR. — « Untersuchungen zur Glycogenfrage », *Dtsch. med. Wschr.*, 1357, 1916.
92. FALTA (W.). — *Die Zuckerkrankheit*, 1936.
93. — « Rolle des Herz-Gefäß-Systems im diabetischem Koma », *Wien. klin. Wschr.*, 1491, 1933.
94. — « Lebensaussichten der Diabetikern », *Klin. Wschr.* 697 et 741, 1935.
95. — « Über einen insulinrefraktären Fall von Diabetes mellitus », *Klin. Wschr.*, 1315, 1924.
96. FEINBLATT. — « Report of case of juvenile diabetic coma with insignificant ketonuria and with large amount of acetone-bodies in the spinal fluid », *Arch. int. med.*, 34 : 508, 1924.
97. FERNBACH u. DEKKER. — « Insulinhypoglykämie bei Morbus Addisoni », *Klin. Wschr.*, 1755, 1931.

98. FINKE. — « Über diabetes mellitus als Erbkrankheit und seine konstitutionellen Beziehungen zu anderen Krankheiten. Ermittlungen an 1500 Klinisch beobachteten Zuckerkranken », *Wschr. klin. Med.*, 114 : 713, 1930.
99. FISCHER. — « Die Prognose des Diabetes mellitus bei der Insulinbehandlung », *Klin. Wschr.*, 2002, 1925.
100. FISSEL and HAJEK. — « Diabetic coma and insulin », *J.A.M.A.*, 84 : 1903, 1926.
101. FOTZ and STARR. — « The secretion of organic acids in the urine of patients with diabetes mellitus », *Arch. int. med.*, 33 : 97, 1924.
102. FOSTER. — « Diabetic coma », *J.A.M.A.*, 84 : 719, 1925.
103. FRUGONI u. MARCHETTI. — « Beitrag zum Studium der diabetischen Lipöidämie », *Berl. klin. Wschr.*, 1844, 1908.
104. FULLERTON, LYALL and DAVIDSON. — « The treatment of diabetic uremia with hypertonic glucose solutions », *Lancet*, 558, 1932.
105. GEELMUYDEN. — « Die Neubildung von Kohlenhydrat im Tierkörper. Das Syndrom der Fettwanderung und Ketonurie », *Erg. Physiol.*, 21 : 274, 1923.
106. GIGON. — « Über den Ammoniakgehalt des Blutes », *Schw. med. Wschr.*, 626, 1926.
107. GOLWITZER-MEIER. — « Zur Frage der Spezifischen Wirkung der Ketonkörper auf die Atmung », *Arch. f. exp. Path.*, 125 : 278, 1927.
108. GOTTSCHALK. — « Moderne Diabetestherapie. Massnahmen zur Verbesserung der Dauererfolge », *Med. Welt.*, 1427, 1931.
109. GOTTSCHALK u. MULLER. — « Funktionsstörungen der Niere im diabetischen Koma », *Klin. Wschr.*, 1204, 1930.

110. GRAFE. — « Über Kreislauftörungen bei Stoffwechselkrankheiten », *Münch. med. Wschr.*, 1890, 1930.
111. GRAFE u. WILFF. — « Beiträge zur Pathologie und Therapie der schwersten Diabetesfälle », *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 107 : 201, 1912.
112. GRIESBACH. — « Über die Fettsäureabbau in der überlebenden Hundesmuskulatur », *Zschr. exp. Med.*, 59 : 123, 1928 et 65 : 179, 1929.
113. GRIFFITHS. — « Marked hyperglycemia without glycosuria », *Brit. med. J.*, 599, 1930.
114. HAENDEL u. MUNILLA. — « Studien über den Stoffwechsel des Herzmuskels », *Biochem Zg.*, 212 : 35, 1929.
116. HAMBLIN and JOSLIN. — « Deaths from diabetes in Massachussetts », 1900-1925, *J.A.M.A.*, 88 : 243, 1927.
117. HAMBURGER. — « Über abdominelle Symptome in Coma diabeticum », *Münch. med. Wschr.*, 1342, 1928.
118. HARROP, WIDENHORN u. WEINSTEIN. — « Stoffwechseluntersuchungen über ein Hormon der Nebennierenrinde », *Münch. med. Wschr.* 171, 1932.
119. HAUTEFEUILLE. — « Forte lipémie chez un diabétique », *B. Soc. H. de Paris*, 385, 1931.
120. HAUTEFEUILLE. — « A propos de l'insulinoreistance », *R. fr. d'Endocrinologie*, 14 : 381, 1936.
121. HAYNEL. — « Elektrokardiographische Untersuchungen über Insulinwirkung auf das Herz », *Klin. Wschr.* 403, 1925 ; 1729, 1925 ; 1543, 1928.
122. HEPBURN and GRAHAM. — « An electrocardiographic study on 123 cases of diabetes mellitus », *Am. J. med. Sc.*, 176 ; 782, 1928.
122. HETENYI. — « Wesen und Behandlung des Coma diabeticum », *Zschr. klin. Med.*, 103 : 601, 1926.

123. HETENYI. — « Säure-Akalli u. Diatetes », *Zschr., exp. Med.*, 57 : 409, 1927.
124. HIMWICH (H.E.) et coll. — « Diabetic hyperpyrexia », *Am. J. Physiol.*, 110 : 19, 1934.
125. HITZENBERGER. — « Über den Blutdruck bei Diabetes mellitus », *Wien. Arch. inn. Med.*, 2 : 461, 1921.
126. HOFF. — « Blut und vegetative Regulation », *Med. Klin.*, 97, 1932.
127. HOLMES (M.O.). — « Fatal diabetic coma with acute renal failure », *Ann. int. med.*, 9 : 426, 1935.
128. HORVAL (L.). — « Koma-Symptom-Gruppen nachahmende angina pectoris fälle bei Zuckerkranken », *W. klin. Med.*, 1169, 1934.
129. HOUGOUNENQ (L.) et MOREL (A.). — « La chimie du coma diabétique », *XII^e Congrès franç. de med. Lyon*, 1911.
130. HOUSSAY et LELOIR. — « Action diabétogène antehypophysaire indépendante des surrenales », *Soc. Biol. Paris*, 120 : 670, 1935.
131. HOUSSAY et BIASOTTI. — « Rôle de l'hypophyse dans le diabète pancréatique du crapaud », *Soc. Biol. Paris*, 123 : 497, 1936.
132. HOUSSAY et MOLINELLI. — « Rôle de la sécrétion d'adrénaline pendant l'hypoglycémie produite par l'insuline », *Soc. Biol. Paris*, 91 : 1011, 1924.
134. IMRIE and SKINNER. — « Diabetic coma with anuria », *Lancet*, 206, 1924.
135. INTRONA (Franco). — « I rapporti tra la chetosi e lo stato del sistema endocrino », *Policl. sez. prat.*, 1401, 1933.
136. JOHN. — « Diabetic coma complicated by acute retention of urine », *J.A.M.A.*, 84 : 1400, 1925.
137. — « Diabetes. A statistical study of 2000 cases », *Arch. int. med.*, 42 : 217, 1928.

138. JOSLIN. — « Arteriosclerosis and diabetes », *Ann. of clin. med.*, 5 : 1061, 1927.
139. JUNG. — « Über extrarenal bedingte Harnstoffretention », *Zschr. klin. Med.*, 118 : 546, 1931.
140. JUNGSMANN. — « Über Veränderung des Blut-bildes und des Reststickstoffes in Coma diabeticum », *Med. Klin.*, 2032, 1926.
141. KARR, SCULL and PETTY. — « Insulin resistance and sensivity », *J. labor. a clin. Med.*, 18 : 1203, 1933.
142. KEPINOV (L.). — « L'influence de l'hypophysectomie sur les troubles diabétiques chez les chiens dépancréatés », *Soc. Biol., Paris*, 116 : 940, 1934.
143. KESTERMANN (E.). — Zerebrale Herderscheinungen im Koma diabeticum », *Dtsch. med. Wschr.* 2036, 1930.
144. KISCH. — « Studien über den arteriellen Tiefdruck. Zur frage der Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel und Blutdruckwert », *Klin. Wschr.*, 400, 1929.
145. KLEIN u. HOLZER. — « Niere u. Coma diabeticum », *Med. Klin.*, 1896, 1927.
146. — « Zur Frage der Niereninsuffizienz beim komätösen Diabetes mellitus », *Med. Klin.*, 67, 1929.
147. KRAUS u. SEYLE. — « Über die Veränderungen der Niere beim insulinbehandelten Coma diabeticum mit Ausgang in Urämie », *Klin. Wschr.*, 1627 : 1928.
148. KUGELMANN. — « Über die Beziehungen zwischen Insulin und Adrenalin im menschlichen Organismus », *Klin. Wschr.*, 59, 1931.
149. KUSNETZOW. — « Über die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse », *Zschr. exp. Med.*, 45 : 114, 1925.
150. KYLIN. — « Hypertonie u. Zuckerkrankheit », *Zbl. inn. Med.*, 873 : 1921.

152. LABBÉ (M.). — Clinique et thérapeutique du coma diabétique », *XII^e Congrès fr. Med. Lyon*, 1911.
152. LABBÉ et BOULIN (R.). — « Du rôle du collapsus cardio-vasculaire dans la pathogénie de certains comas diabétiques réfractaires à l'insuline », *Presse méd.*, 257, 1928.
153. — « Les modifications de l'urée du sang au cours du coma diabétique », *Ann. méd.*, 27 : 484, 1930.
154. — « Traitement du collapsus au cours du coma diabétique », *Presse méd.*, 1705, 1933.
155. — « Comas diabétiques insulino-résistants », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 943, 1931.
156. — « Coma diabétique sans réaction de Gerhardt », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 313, 1933.
157. — « Coma diabétique insulino-résistant », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 75, 1934.
158. LABBÉ (M.) et BOULIN (R.) et BALMUS. — « Lésions dégénératives du foie et coma diabétique », *J. méd. Paris*, 13 : 277, 1935.
159. LABBÉ (M.), BOULIN (R.) et SOUHEIL. — « Le coma diabétique, son pronostic et son traitement », *Ann. méd.*, 27 : 484, 1930.
160. LANDE (H.). — « The uncontrollable causes of death in diabetis comma », *J.A.M.A.*, 9, 1933.
161. LANGERON et PAGET. — « Collapsus cardiovasculaire avec défaillance rénale chez les diabétiques », *J. méd. chir. prat.*, 125, 1936.
162. LAUTER u. BAUMANN. — « Die Kreislaufschwäche im Coma diabeticum », *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 159 : 65, 1928.
163. LAWRENCE. — « The treatment of desperate cases of diabetic coma », *Brit. méd.*, J. 690, 1930.

164. — « Inhibition of insulin by toxæmias », *Brit. med. J.*, 983, 1926.
165. LECONTE (G.). — « *Divers comas chez les diabétiques* », Thèse, Lyon, 1920-1921.
166. LEPINE (R.). — *Le diabète sucré*, Paris, 1909.
167. — « Esquisse de l'histoire du coma diabétique », *XII^e Congrès fr. de méd.* Lyon, 1911.
168. LESCHKE. — « Zuckerkrankheit u. Zuckerverbrauch », *Med. lkin.*, 141, 1932.
169. LOBEL (I.). — *Le collapsus cardiaque dans le coma diabétique*, Thèse, Paris, 1936.
170. LOEPER. — « Les réserves glycogéniques du cœur », *Progrès méd.*, 185, 1930.
171. LORANT (I.St.). — « Zur Frage der Ursache des Coma diabeticum », *Klin. Wschr.*, 216, 1926.
172. — « Über das sthenische Coma diabeticum », *Dtsch. med. Wschr.*, 231 et 275, 1926.
173. — « Studien über die Bedeutung des Blutdruckes bei Erkrankungen des Zuckerstoffwechsels », *Wien. Arch. inn. Med.*, 7 : 137, 1923.
174. LOWENBERG u. NOAH. — « Zur Prognose insulinbehandelter Diabeteskranker », *Dtsch. med. Wschr.*, 913, 1928.
175. LUCKE, HEYDEMANN u. BERGER (O.). — « Kontra insuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens und Pankreas Diabetes », *Zschr. exp. Med.*, 90 : 120, 1929.
176. LUNDBERG u. GAHN. — « Le diabète et les thérapeutiques diabétiques éclaircis par des statistiques », *Acta med. Scand., Suppl.*, 34 : 234, 1930.
177. LYON and LYON. — « The causes of death amongst diabetics », *Lancet*, 293, 1930.

178. MARBLE ROOT and WHITE. — « Diabetic coma », *New Engl. J. med.*, 212 : 288, 1935.
179. MARCHAL, SOULIÉ et GRUPPER. — « Coma diabétique par collapsus cardiaque sans acido-cetose. Modifications électro-cardiographiques », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 1309, 1935.
180. MAURIAC (P.) et AUBERTIN. — « Insulino-résistances et diabète par neutralisation », *Presse méd.*, 1635, 1926.
181. MAYER, RATHERY et SCHAEFFER. — « Lésions du foie et des reins à la suite d'injections des acides butyrique et oxybutyriques », *Soc. de biol.*, 529, 1911.
182. Mc CNACE and LAWRENCE. — « The secretion of urine in diabetic coma », *Quart. med. J.*, 4 : 53 : 1935.
183. MAC BRYDE. — « Insulin resistance in diabetes Mellitus », *Arch. int. med.*, 52 : 932, 944.
184. MEDWENEFF. — « Zur pathologischen Anatomie des diabetes mellitus », *Virchows Arch.* 276, 622, 1930.
185. MERKLEN, WOLF et BICART. — « Importance du dosage de l'urée sanguine dans le coma diabétique », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 359, 1926.
186. MERLR (E.). — « Diabète grave insulino-résistant. Réduction brusque de l'insulino-résistance par irradiation hypophysaire », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 35, 1935.
187. MIRANTE (G.-P.). — *Contribution à l'étude de l'insuline dans le traitement du coma et du précoma diabétiques*, Thèse, Alger, 1924.
188. MONASTERIO (G.). — « In potere neutralizzante del sangue di individui normali e diabetici rispetto all' insulina. Sul cosi detto diabete per neutralizzazione », *Clin. med. ital.*, 65 : 3, 1934.
189. — « Ricerche sperimentali sulla insulino-resistenza », *Arch. Pat. e Clin. med.*, 13 : 482, 1934.

190. — « Sulla insulino-resistenza », *Riforma med.*, 1685, 1933.
191. MORDRE. — « A case of diabetic coma with renal failure (insufficiency) », *Acta med. Scand.*, 55 : 511, 1921.
192. NEERGARD (V.). — « Über den Mechanismus der Kreislaufstörung beim Coma diabeticum », *Klin. Wschr.*, 2148, 1926.
193. OLMER (J.). — « Physiopathologie du diabète sucré », *Marseille méd.*, 2 : 265, 1935.
194. PAL (R.-K.) and PRASARD (J.). — « Action of insulin on the heart and blood-pressure », *J. of Physiol.*, 82 : 154, 1934.
195. PAYNE and POULTON. — « A clinical study of diabetic coma », *Lancet*, 638, 1925.
196. PETERS, KYDD and EISENMANN. — « Serum proteins in diabetic acidosis », *J. clin. invest.*, 12 : 355, 1933.
197. PETREN. — « Über Gründe der diätetischen Behandlung des Diabetes, besonders des Diabetes gravis », *Munch. med. Wschr.*, 1123, 1927.
198. PHELIZOT. — « A propos du mécanisme de l'azotémie par manque de sel », *Soc. biol. Paris*, 104 : 1310, 1930.
199. PICK. — « Über das primum und ultimum Moriens des Herzens », *Klin. Wschr.*, 662, 1924.
200. PIERI (J.) et SARRADON. — « Diabète grave insulino-résistant. Réduction notable de l'insulino-résistance par la radiothérapie hypophysaire », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 1579, 1935.
201. POLL. — « Veräderungen der Nebennieren nach Einspritzungen von Insulin », *Med. Klin.*, 1925, 1717.
202. PONTICACCIA L.), JONATA (R.). — « L'insulino-resistenza », *Fisiol e med.*, 3 : 334, 1932.

203. PORGES. — « Coma hypochloraemicum », *Klin. Wschr.*, 186, 1932.
204. RAADT. — « Über die Beziehungen Zwischen Azidose und Vergiftungen des Organismus », *Wien klin. Wschr.*, 540, 1931.
205. RABINOWITCH. — « Arteriosclérosis in diabetes », *Ann. int. med.*, 8 : 1436, 1935.
206. RALLI, WATERHOUSE and RHEINHURT. — « A study of anhydremia in diabetic acidosis », *Ann. J. med. Sc.*, 187 : 607, 1934.
207. RATHERY (F.). — « Le coma diabétique », *J. méd. fr.*, août, 1936.
208. — « Le diabète sucré », *Leç. clin.*, 1931-1933, Baillière, éd. Paris.
209. — *Maladies de la nutrition*, » 1936, Masson éd., Paris.
210. RATHERY et BACHMANN. — « L'azotémie des diabétiques », *Rev. méd. Paris*, 54 : 118, 1937.
211. RATHERY et FROMENT (P.). — « Insulino-résistance prolongée. Radiothérapie hypophysaire, insulino-sensibilité et intolérance insulinique secondaire », *Ann. de Méd.*, 42 : 169, 1937.
212. RATHERY et BACHMANN. — « Etude d'un coma diabétique mortel insulino-résistant », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 865, 1937.
213. RATHERY et MARIE (J.). — « La tuberculose pulmonaire chez les diabétiques », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 1629, 1933.
214. RATHERY et ROY (L.). — « Tuberculose pulmonaire et diabète », *Rev. de Méd.*, 54 : 107, 1937.
215. RATHERY et MAXIMIN (M.). — « Acidose et collapsus cardiaque », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 1305, 1927.

216. RATHERY et SIGWALD (R.). — « Coma diabétique insulino-résistant », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 1388, 1930.
217. RENAUD et THESEE. — « Diabète et infection. Inactivité de l'insuline. Efficacité du sapoïde de platine-acridine », *Bull. soc. méd. H. de Paris*, 840, 1934.
218. ROCH (M.) e JUNET. — « Coma diabetico grave e complicato », *Rif. med.*, 587, 1935.
219. ROOT (H.-W.). — « The association of diabetes and tuberculosis », *New Engl. med. J.*, 210 : I ; 78, 127, 192, 1934.
220. SCHIFF, ELIASBERG u. MAZZEO. — « Stoffwechselstörungen beim Kreislaufshock », *Zbl. Kinderheilk.*, 128 : 209, 1930.
221. SCHLEUSSING (H.) u SCHUMACHER (H.). — « Grosshirn-schädigung im Verlauf eines Diabetes mellitus », *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 176 : 45, 1933.
222. SCHOLER (Hans). — « Spättodesfälle nach diabetischem Coma unter dem Bilde progressiver Adynamie, » *Schw. med. Wschr.*, 814, 1935.
223. SCHOTTMULLER. — « Über die Behandlung Kreislauf-kranker », *Dtsch. med. Wschr.*, 1357, 1931.
224. SCHWARTZ (H.). — « Koma diabeticum », *Wien. klin. Wschr.*, 641, 1934.
225. SERIO (F.). — « Sul diabete insulino-resistente », *Rif. med.*, 819, 1932.
226. SNAPPER. — « Niere und coma diabeticum », *Med. Klin.*, 898, 1927.
227. SOULIÉ (P.). — « Les accidents cardiovasculaires du coma diabétique », *J. péd. chir. prat.*, 701, 1936.
228. STRAUSS. — « Insulin und Herzfunktion », *Zbl. Herzkr.*, 18 : 25, 1926.

229. — « Kreislaufinsuffizienz als Todesursache bei Diabetikern », *Klin. Wschr.*, 296, 1927.
230. — « Über Änderungen in den Finalzuständen der Diabetiker », *Med. Klin.*, 1928, 1378.
231. STREI (T.). — « Der Kreislauf beim Diabetes mellitus », *Zschr. klin. Med.*, 125 : 313, 1933.
232. STROTHMANN. — « Tödliche Kreislaufschwäche infolge Wasserverarmung beim akuten Diabetes », *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 162 : 118, 1928.
233. — « Über die Bedeutung der Extrasystolie bei Kreislaufschwäche im Coma diabeticum », *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 163 : 14, 1929.
234. TATERKA (H.). — « Elektrocardiographische Beobachtungen bei Coma diabeticum », *Klin. Wschr.*, 110, 1929.
235. TRANNHAUSER u. FULD. — « Insulinmangelkoma und insulin-refraktäres Koma in Verlaufe eines Diabetes mellitus », *Klin. Wschr.*, 252, 1933.
236. UMBER (F.). — « Diabetes und Lebensversicherung », *Munch. med. Wschr.*, 22 : 878, 1937.
237. — « Insulinbehandlung des Diabetes mellitus », *Klin. Med.*, 599, 1926.
238. — « Das Schicksal der Zuckeranken », *Dtsch. med. Wschr.*, 169 et 287, 1932.
239. UMBER (F.) et ROSENBERG. — « Über Insulinrefraktäre Zuckerausscheidung und Klassifikation des Diabetes auf Grund seines Verhaltens gegenüber Insulin », *Klin. Wschr.*, 583, 1925.
240. VALDES. — « Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Glycogens nach dem Tode, nach Hunger und nach Traubenzucker-u. Insulin-injektionen », *Virchows Arch.*, 274 : 361, 1929.

241. VIOLIN. — « Die Prognose des Coma diabeticum in der Vorinsulinzeit und bei Insulintherapie », *Wien. klin. Wschr.*, 1304, 1926.
242. WARBURG. — « Some cases of diabetic coma complicated with uremia and some remarks on the previous history of the diabetic coma », *Acta med. Scand.*, 61 : 301, 1925.
243. WAYBRUN (Edg.). — « Complete insulin-resistance in diabetes », *Ann. J. med. Sc.*, 190 : 157, 1935.
244. WEISS. — « Coma diabeticum und Insulin », *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 156 : 226, 1927.
245. — « Allgemeine Gesichtspunkte bei der Behandlung Zuckerkranker », *Münch. Med. Wschr.*, 1716 et 1764, 1928.
246. — « Über atypisches Coma diabeticum », *Dtsch. Arch. koin. Med.*, 159 : 235, 1928.
247. — « Über die Veränderungen der Niere beim insulinbehandelten Coma diabeticum mit Ausgang in Urämie », *Klin. Wschr.*, 551, 1929.
248. WENDT and PRICK. — « Diabetes mellitus. A review of 1073 cases 1919-1929 », *Am. J. méd. Sc.*, 181 : 52, 1931.
249. WIECHMANN. — « Der Kreislauf im diabetischen Koma » *Zbl. inn. Med.*, 1074, 1931.
250. WIECHMANN u. KOCH. — « Das Verhalten des Kreislaufes im hypoglykämischen Shock », *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 163 : 176, 1929.
251. WILLIAMS. — « Allergic insulin reactions », *J.A.M.A.*, 94 : 1112, 1930.
252. WILKUCKI. — « Zur Genese atypischen Zustände beim Diabetes mellitus », *Klin. Wschr.*, 56, 1932.

253. WITTGENSTEIN (A.) u. MENDEL. — « Die Veränderung der T. Zacke des Electrocardiogramm während der Insulinwirkung », *Klin. Wschr.*, 1119, 1924.
254. ZUCKERSTEIN u. STREICHER. — *Die Eigenschaften des Blutes bei Diabetes mellitus und der Einfluss des Unsu-
lins auf dieselben.*
-

